

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutickej technológie

**Vplyv kyseliny askorbovej na parametre
lisovacej rovnice**

Effect of ascorbic acid on the parameters of compression
equation

Diplomová práca

Hradec Králové 2013

Natália Pribylincová

Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Celá použitá literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a sú v práci riadne citované. Práca nebola využitá ku získaniu iného alebo rovnakého titulu.

Dátum:

Podpis:

V úvode tejto práce by som chcela venovať poďakovanie môjmu školiteľovi Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za pomoc, odborné vedenie a cenné rady pri vypracovaní diplomovej práce. Ďalej by som rada poďakovala Mgr. Pavlovi Ondrejčekovi, Mgr. Petre Svačinovej a pani Lenke Svobodovej za pomoc pri meraní a pri vyhodnocovaní výsledkov.

Úloha diplomovej práce

Výskum prebiehajúci na Katedre farmaceutickej technológie UK je zameraný na štúdium lisovateľnosti tabliet. Lisovací proces sa hodnotí prostredníctvom viskoelastických vlastností získaných z testu stresovej relaxácie, analýzou parametrov rovnice lisovania alebo skúmaním energie lisovania sprostredkovaných zo záznamu sila – dráha.

Na katedre bola taktiež vypracovaná trojexponenciálna rovnica podľa Řehuly, ktorá predpokladá súčasný priebeh všetkých troch fáz lisovania. Tieto fázy zahŕňajú štádium predlisovania, fázu elastickej deformácie a fázu plastickej deformácie. V súvislosti s riešením problematiky lisovacieho procesu prostredníctvom parametrov lisovacej rovnice je predmetom tejto práce sledovanie fáz lisovania u tabliet s obsahom kyseliny askorbovej a so zvyšujúcim sa množstvom mikrokryštalickej celulózy s ich následným hodnotením.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technológie

Študent: Natália Pribylincová

Školiteľ: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Vplyv kyseliny askorbovej na parametre lisovacej rovnice

Pri vývoji nových liečivých prípravkov vo forme tabliet sa vo veľkej miere využívajú matematické modely opisujúce priebeh lisovacieho procesu. Môžeme ho hodnotiť prostredníctvom parametrov rovníc lisovania alebo pomocou viskoelastických vlastností. Rovnica lisovania popisuje závislosť výšky, objemu alebo hustoty použitého materiálu, ktorý je lisovaný pôsobiacim lisovacím tlakom. Na základe získaných parametrov je možné konkrétne popísať jednotlivé fázy lisovacieho procesu, určiť vlastnosti študovaného materiálu a skúmať mechanizmus procesu.

Táto diplomová práca sa zaoberá vplyvom kyseliny askorbovej na parametre lisovacej rovnice. V práci je hodnotená zmes kyseliny askorbovej (AA) s mikrokryštalickou celulórou (MCC) v pomere MCC:AA 100:0, 75:25, 50:50, 25:75, 0:100. V teoretickej časti sú popísané najčastejšie využívané rovnice lisovania. Na vyhodnotenie experimentálnej časti bola použitá trojexponenciálna rovnica podľa Řehuly vytvorená na Katedre farmaceutickej technológie UK v Hradci Králové.

Z výsledkov práce sa ukázalo, že s klesajúcim množstvom použitej mikrokryštalickej celulózy parameter a_1 , E_1 a $1/t_1$ vo fáze predlisovania klesá, rovnako klesajú aj hodnoty parametrov a_2 a E_2 vo fáze elastickej deformácie, na parameter $1/t_2$ množstvo MCC vplyv nemá. V poslednej fáze hodnota parametrov a_3 , E_3 stúpa, naopak $1/t_3$ klesá. Na dané odchýlky môžu mať vplyv povrchové vlastnosti testovaných látok spolu so zlými tokovými vlastnosťami.

ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Student: Natália Pribylincová

Consultant: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Effect of ascorbic acid on the parameters of compression equation

Many mathematical models describing the compressing process are widely used in the development of new medicinal products in form of tablets. This process can be evaluated by means of compaction equations or throughout the viscoelastic properties. Compaction equation expresses dependency on height, volume or density of the used material which is being compressed by the applied compacting pressure. Based on the gained parameters, it is possible to describe specifically various stages of the compaction process, to determine characteristic properties of the studied material and accordingly to examine its mechanism.

This thesis deals with the impact of the ascorbic acid on the parameters of compaction equation. The paperwork evaluates a mixture consisting of ascorbic acid (AA) and microcrystalline cellulose (MCC) in the ratio of MCC : AA 100:0, 75:25, 50:50, 25:75, 0:100. . The mostly used compression equations are described in the theoretic part. The three – exponential equation by Řehula created at the Department of Pharmaceutical Technology at Charles University in Hradec Králové has been used for evaluation of the experimental part.

From the results of this work turned out that parameters a_1 , E_1 and $1/t_1$ decrease with the amount of the microcrystalline cellulose during the pre – compaction phase, the parameters a_2 and E_2 during the elastic deformation phase decrease either. The amount of MCC doesn't have any influence on the parameter $1/t_2$. In the last phase, the value of parameters a_3 , E_3 increases, on the other hand, $1/t_3$ decreases. Given variations might be affected by the surface properties of tested substances together with poor flow properties.

Obsah

| | |
|---|----|
| 1 Úvod | 8 |
| 2 Teoretická časť | 9 |
| 2.1 Charakterizácia kyseliny askorbovej | 10 |
| 2.2 Charakterizácia mikrokryštalickej celulózy | 11 |
| 2.3 Lisovateľnosť | 14 |
| 2.4 Lisovacie rovnice | 16 |
| 2.4.1 Rovnica podľa Heckela | 16 |
| 2.4.2 Rovnica podľa Kawakitu | 16 |
| 2.4.3 Rovnica podľa Cooper - Eatona | 17 |
| 2.4.4 Rovnica podľa Řehulu | 17 |
| 2.4.5 Lisovací proces | 19 |
| 3 Experimentálna časť | 33 |
| 3.1 Použité suroviny | 34 |
| 3.2 Použité prístroje a zariadenia | 35 |
| 3.3 Postup práce | 37 |
| 3.3.1 Príprava tabletovín | 37 |
| 3.3.2 Príprava tabliet | 37 |
| 3.3.3 Vyhodnotenie parametrov rovnice lisovania | 38 |
| 3.3.4 Štatistické vyhodnotenie dát | 39 |
| 4 Tabuľky a grafy | 40 |
| 4.1 Vysvetlivky ku tabuľkám a grafom | 41 |
| 4.2 Tabuľky | 42 |
| 4.3 Grafy | 54 |
| 5 Diskusia | 63 |
| 5.1 Hodnotenie chovania látok behom lisovacieho procesu | 63 |
| 5.2 Hodnotenie fázy predlisovania | 63 |
| 5.3 Hodnotenie fázy elastickej deformácie | 64 |
| 5.4 Hodnotenie fázy plastickej deformácie | 64 |
| 6 Záver | 66 |
| 1. Hodnotenie tabletovín | 66 |
| 2. Fáza predlisovania | 66 |
| 3. Fáza elastickej deformácie | 66 |
| 4. Fáza plastickej deformácie | 66 |
| 7 Literatúra | 67 |

1 Úvod

Vo farmaceutickom priemysle patria tablety medzi najrozšírenejšie používané liekovú formu. Tvoria ich práškové alebo granulované zmesi pozostávajúce z liečivých a pomocných látok. Pripravujú sa procesom lisovania, ktorý prebieha vďaka schopnosti častíc stlačiť sa do pevného výlisku. Sú mechanicky pevné. Majú rôzny tvar, ktorý je najčastejšie plochý, valcovitý alebo šošovkovitý. Tablety môžu byť obalené alebo neobalené, poprípade obsahujú deliacu ryhu k uľahčeniu aplikácie a terapie.

Táto lieková forma vďaka svojmu širokému použitiu hlavne z dôvodu jednoduchej aplikácie, dobrej biologickej dostupnosti, spôsobu výroby, ktorý je automatizovaný, ale aj vďaka presnosti dávkovania.

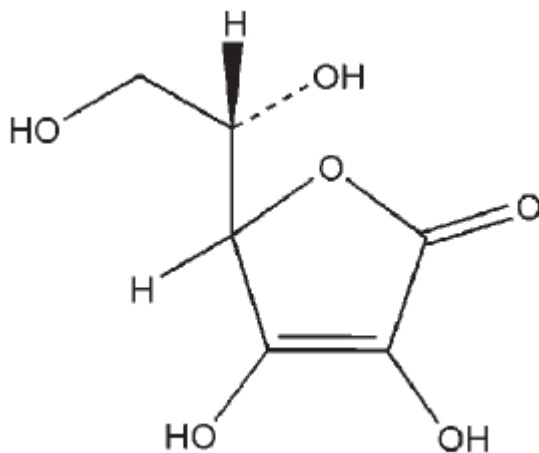
Cieľom vo výskume tabliet je získať tabletu s optimálnymi vlastnosťami, na ich hodnotenie sa používajú mnohé matematické modely popisujúce priebeh lisovacieho procesu. Najčastejšie používané metódy pozostávajú z hodnotenia viskoelastických vlastností a hodnotenia parametrov rovnice lisovania.

V tejto práci bolo cieľom zistenie vplyvu zmesi kyseliny askorbovej spolu s obsahom mikrokryštalickej celulózy v rôznom pomere na parametre rovnice lisovania s ich súčasným hodnotením pomocou trojexponenciálnej rovnice.

2 Teoretická část

2.1 Charakterizácia kyseliny askorbovej

Kyselina askorbová, synonymum vitamín C sa vyznačuje antioxidačnými vlastnosťami. Ide o biely alebo takmer biely kryštalický prášok alebo bezfarebné kryštály. Pôsobením vzduchu a vlhkosti mení farbu (1). Patrí do skupiny vitamínov rozpustných vo vode, jej sumárny vzorec je $C_6H_8O_6$ a molekulová hmotnosť $M_r = 176,13$. Je ľahko rozpustná vo vode, dobre rozpustná v propylénglykole a etanole 96%, prakticky je nerozpustná v chloroforme a éteri. Topenie nastáva pri $190^\circ C$ za rozkladu, jej vlhkosť je 0,1%. Používa sa ako antioxidant vo vodných farmaceutických roztokoch v koncentrácii 0,01 – 0,1%. Upravuje pH injekčných roztokov, pridáva sa do perorálnych roztokov alebo do potravín taktiež v úlohe antioxidanta. V zmiešaných micelách obsahujúcich tetrazepam slúži ako látka so stabilizačnými vlastnosťami. Je nevyhnutnou súčasťou ľudskej stravy (2).



Obrázok 1: Štruktúrny vzorec kyseliny askorbovej (2)

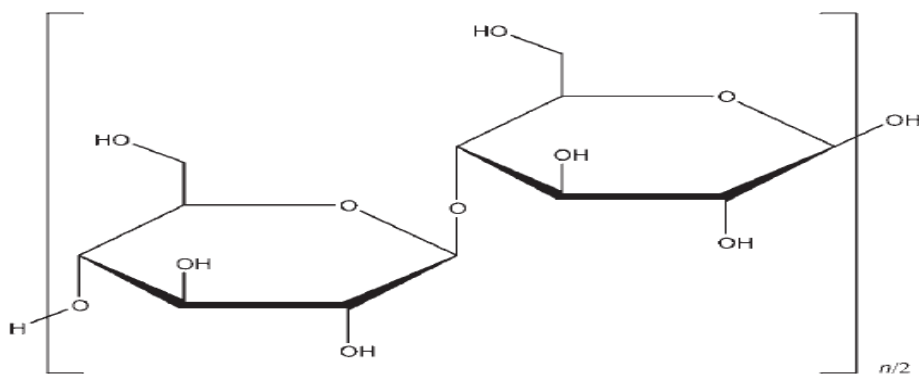
Vyskytuje sa ako biely až bledožltý, nehygroskopický, kryštalický prášok bez zápachu s výrazne kyslou chuťou. Pri pôsobení svetla postupne tmavne. Vo forme prášku je na vzduchu relatívne stála. Rovnako aj za neprítomnosti kyslíku a iných oxidačných látok je tepelne stabilná. V roztoku, hlavne alkalickom je nestála a podlieha vplyvom vzduchu oxidácii. Oxidačný proces je urýchlenný vplyvom svetla, tepla a je katalyzovaný stopami mede a železa. Roztok kyseliny askorbovej vykazuje maximálnu

stabilitu pri pH = 5,4. Roztoky je možné sterilizovať filtráciou. Skladujeme ju v dobre uzatvorenej nekovovej nádobe, na chladnom a suchom mieste, chránenú pred svetelným žiarením (2).

Inkompatibility nastávajú pri styku s alkáliami, iónmi ťažkých kovov, hlavne s iónmi medi a železa, oxidačnými materiálmi, salicylamidom, salicylátom sodným atď. Vyrába sa synteticky alebo extrakciou z rastlinných zdrojov, v ktorých sa vyskytuje prirodzene, napr. v šípke, čiernych ríbezliach, v šťave citrusových plodov alebo v zrelých plodoch *Capsicum annuum*. Bežná syntetická príprava pozostáva z hydrogenácie D – glukózy na D – sorbitol, nasleduje oxidácia pôsobením *Acetobacter suboxydans* na L – sorbózu. Oxidáciou vzduchom diacetónového derivátu L – sorbózy sa karboxylová skupina potom pridá na uhlík č. 1 a zvyšná diacetón – 2 – keto – L – gulónová kyselina sa premení na kyselinu L – askorbovú prevarením s kyselinou chlorovodíkovou (2).

2.2 Charakterizácia mikrokryštalickej celulózy

Mikrokryštalická celulóza (MCC) je čistená, čiastočne depolymerizovaná celulóza pripravená pôsobením minerálnych kyselín na α – celulózu získanú ako buničina z vláknitého rastlinného materiálu. Vyskytuje sa ako biely alebo takmer biely jemný alebo zrnitý prášok (3). Jej synonymum je Avicel PH, Celex, Celphere, Emcocel, Vivapur atď. Plní funkciu adsorbenta, suspenzného činidla, plnidla pri príprave tabliet a kapslí alebo rozvoľňovadla. Je to polysacharid, ktorý pozostáva z jednotiek β –glukózy pospájaných β – 1, 4 – glykozidickou väzbou. Tvorí dlhé, nerozvetvené reťazce, jej molekulová hmotnosť $M_r = 36\,000$, štruktúrny vzorec $(C_6H_{10}O_5)_n$, pričom $n \approx 220$ (4).



Obrázok 2: Štruktúrny vzorec mikrokryštalickej celulózy (4)

Veľmi často sa využíva pri príprave liečiv, najčastejšie ako spojivo, resp. plnivo u orálnych tabliet a kapsúl, či už v procesoch vlhkej granulácie alebo pri priamom lisovaní. Disponuje aj vlastnosťami lubrikačnými, či dezintegračnými. Úžitok nachádza tiež v kozmetike alebo potravinových produktoch (4).

MCC je čistená, čiastočne depolymerizovaná celulóza vyskytujúca sa v podobe bieleho kryštalického prášku, ktorý je bez chuti a zápachu a pozostáva z poréznych častíc. Komerčne je dostupná v rôznej veľkosti častíc a stupňoch vlhkosti s následnými rozličnými vlastnosťami a formami využitia. Vzhľadom na očakávané využitie sa používa v iných koncentráciách, viď obrázok 3:

| Použitie | Koncentrácia (%) |
|----------------------------|------------------|
| Adsorbent | 20 - 90 |
| Antiadherentná látka | 5 - 20 |
| Plnivo / spojivo u kapsúl | 20 - 90 |
| Rozvolňovadlo | 5 - 15 |
| Plnivo / spojivo u tabliet | 20 - 90 |

Obrázok 3: Využitie mikrokryštalickej celulózy (4)

Bod topenia je pri 260 – 270° C, zvyčajne obsahuje menej než 5% vlhkosti, aj keď rôzne druhy sa v tejto hodnote môžu medzi sebou líšiť. Je hygroskopická a mierne sa rozpúšťa v roztoku 5% hydroxidu sodného, prakticky sa nerozpúšťa vo vode, zriedených kyselinách a vo väčšine organických rozpúšťadiel. Aj keď patrí medzi hygroskopické materiály, je stabilná. Skladujeme ju v dobre uzatvorenej nádobe na chladnom, suchom mieste. Inkompatibilita sa vyskytuje pri styku s veľmi silno

oxidujúcimi činidlami. Nakoľko sa pri orálnom podávaní systémovo neabsorbuje, má nízky toxický potenciál a radí sa medzi netoxické a nedráždivé látky (4).

MCC sa vďaka dobrým tokovým vlastnostiam a stlačiteľnosti vo veľkej miere pridáva do zmesí pre priame lisovanie tabliet. Vyrába sa z celulózy pripravenej z ihličnatých stromov alebo celulózy z vlákien bavlníka hydrolýzou s minerálnou kyselinou (najčastejšie s kyselinou chlorovodíkovou). Po odstránení amorfnej časti a nečistôt sa medziprodukty zneutralizujú a premyjú. Udáva sa, že rozdiely medzi výrobcami vo vlastnostiach MCC vznikajú v dôsledku typu celulózy ako suroviny a jej spôsobu spracovania, ktorý ovplyvňuje schopnosť zhutnenia. Tiež je odlišná veľkosť častíc, obsah vlhkosti, tok a iné fyzikálne vlastnosti (5).

MCC s obsahom väčších častíc dodávajú lepšie tokové vlastnosti, nižší obsah vlhkosti sa výhodne využíva u látok citlivých na obsah vlhkosti. Vyrábajú sa viaceré zmesi s obsahom MCC a inej pomocnej látky, ako napr. s karagenanom, karboxymetylcelulózou alebo guarovou gumou (5).

2.3 Lisovateľnosť

Lisovateľnosť je zložitá vlastnosť sypkého materiálu. Môžeme ňou vysvetliť plastickú deformáciu, ale aj zvýšenú priľnavosť styčných plôch a vzájomné vmedzerie častíc. Na lisovateľnosť majú vplyv:

- Kryštalický tvar – pričom pravidelný tvar kryštálov je pre lisovanie priaznivejší.
- Veľkosť častíc a zrn.
- Pórovitosť – pórovitý granulát s veľkým obsahom vzduchu sa lisuje ťažšie.
- Teplota topenia – materiály s nižšou teplotou topenia sa pri nízkych tlakoch plasticky deformujú a lepia sa na matrice a trne.
- Vlhkosť – určité množstvo vlhkosti v tabletovine je nevyhnutné pre správny priebeh lisovania (6).

Proces lisovania môžeme rozdeliť do štyroch krokov:

- **Počiatkové štádium:** tabletovina sa voľne nasype do matrice (6).
- **Štádium zhutnenia:** pri začiatku pôsobenia sily lisovania dochádza ku množstvu zmien v priestorovom usporiadaní častíc. Častice tuhej látky sa priestorovo usporadúvajú, vyplňuje sa interpartikulárny priestor, znižuje sa medzi nimi vzdialenosť. Veľmi dobre lisovateľné systémy môžu v tomto štádiu vytvoriť súdržné výlisky, ktoré však zvyčajne nedisponujú dostatočnou pevnosťou (6).
- **Štádium elastickej deformácie:** po vyplnení priestorov medzi časticami už častice nemôžu ďalej ustupovať pôsoiacej sile, môžu sa znižovať len intrapartikulárne priestory, dochádza ku zhutneniu výlisku a vzniká v ňom napätie úmerné lisovateľnosti danej látky. Atómy, ióny a molekuly sú za normálnych okolností usporiadané tak, aby boli v nich pôsoiace príťažlivé a odpudivé sily v rovnováhe. Získavajú potenciálnu energiu až do určitej hodnoty napätia – tzv. hranicu elasticity. Pri prerušení pôsobenia síl sa častice vracajú do pôvodnej polohy (6).

- **Štádium plastickej deformácie:** typické pre toto štádium sú ireverzibilné zmeny spojené s fixáciou tablety. Nastávajú po prekonaní hranice elasticity, keď atómy, ióny a molekuly opúšťajú svoje pôvodné usporiadanie, dochádza ku drveniu častíc a vytvárajú sa nové medzipovrchy. Dodaná energia sa spotrebuje na vyvolanie zmien v kryštálovej mriežke (6).

2.4 Lisovacie rovnice

2.4.1 Rovnica podľa Heckela

Medzi najčastejšie využívané rovnice patrí rovnica navrhnutá R. W. Heckelom v roku 1961. Využíva ju aj oblasť práškovej metalurgie z dôvodu plastickej deformácie všetkých kovov. Heckel založil svoj výskum na použití práškov kovu. Rovnica má tvar:

$$\ln\left[\frac{1}{1-D}\right] = kP + A \quad 1)$$

D je relatívna hustota kompaktu pri tlaku P , $(1 - D)$ predstavuje pórovitosť tablety, k a A sú parametry charakterizujúce lisovací proces. Fáza predlisovania je vyjadrená parametrom A , k značí rýchlosť objemovej redukcie počas plastickej deformácie (7).

2.4.2 Rovnica podľa Kawakitu

Druhou z najčastejšie používaných rovníc lisovania je rovnica podľa Kawakitu a Luddeho z roku 1971, ktorá má najlepšie výsledky pri nízkom tlaku lisovateľnosti a veľkej pórovitosti materiálu:

$$\frac{Pa}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{Pa}{a} \quad 2)$$

kde C je relatívna objemová redukcia, ktorá môže byť vyjadrená ako

$$C = \left(\frac{V_0 - V}{V_0} \right) \quad 3)$$

a a b sú konštanty, P vyjadruje tlak. Konštanta a by mala byť úmerná hodnote vychádzajúcej pórovitosti e_0 , no v praxi sa ukázalo, že odvodená hodnota nesúhlasí s hodnotou nameranou z dôvodu nelineárneho priebehu rovnice. Konštanta b zahŕňa

rozsah prevrátenej hodnoty tlaku, ale v skutočnosti sa taktiež neukázala priama zhoda medzi nameranými a predpokladanými hodnotami (8).

V rovnici nie je zahrnutá hustota častíc, pracuje sa s relatívnou zmenou objemu s rovnakým výsledkom pri použití relatívneho alebo absolútneho objemu, problémom je nájsť správnu hodnotu objemu V_0 (9).

Táto rovnica sa najviac hodí pre jemné prášky s vyšším obsahom vzduchu, pozornosť musíme venovať hlavne pri meraní počiatočného objemu V_0 , pretože môžu nastať odchýlky spôsobené kolísaním nameraných hodnôt (9).

2.4.3 Rovnica podľa Cooper - Eatona

Cooper a Eaton (1962) skúmali lisovanie ako proces plnenia dvoch systémov medzier medzi časticami prášku – veľké medzery, ktoré majú rovnakú veľkosť ako častice (interpartikulárne priestory) a malé otvory priamo v časticiach (intrapartikulárne priestory). Základom je predpoklad vyplnenia dutín v prvej fáze s následnou fragmentáciou častíc. Rovnica má tvar:

$$V^* = \left(\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} \right) = a_1 \cdot \exp(-k_1/P) + a_2 \cdot \exp(-k_2/P) + y_0 \quad 4)$$

V_0 je počiatočný objem, V_∞ je objem pri nekonečnom tlaku, a_1 , a_2 , k_1 , k_2 sú konštanty. a_1 predstavuje vyplnenie interpartikulárnych priestorov (medzi časticami), a_2 vyplnenie intrapartikulárnych priestorov (10).

2.4.4 Rovnica podľa Řehulu

Rovnica podľa Coopera a Eatona bola navrhnutá pre keramické materiály, ktoré sa od farmaceutických materiálov líšia tvarom častíc, obsahom pórov, deformovateľnosťou, vznikom rôznych typov väzieb atď. Parametre tejto rovnice poskytujú len málo informácií o mechanizme lisovacieho procesu. Za účelom odstránenia týchto nedostatkov bola na Katedre farmaceutickej technológie v Hradci

Králové navrhnutá rovnica, ktorá charakterizuje tri súbežne prebiehajúce procesy. Má tvar:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{P_1} P} + A_2 e^{-\frac{1}{P_2} P} + A_3 e^{-\frac{1}{P_3} P} + \frac{V_\infty}{V_0} \quad 5)$$

V je objem tabletoviny pri danom lisovacom tlaku, V_0 je objem voľne nasypanej tabletoviny, V_∞ je objem výlisku pri nekonečnom lisovacom tlaku. Parameter A_1 popisuje redukciu interpartikulárnych priestorov v rámci pórov, A_2 redukciu intrapartikulárnych pórov a A_3 redukciu tuhej látky bez pórov. Parametre $1 / p_i$ ($i = 1, 2, 3$) sú rýchlostné konštanty redukcii objemov (11).

Vyššie uvedená rovnica bola taktiež použitá v hodnotení lisovacích procesov v tejto práci.

2.4.5 Lisovací proces

Vplyv kryštalickej sústavy na tvorbu tablet

Norbert Rasenack a Bernd W. Müller skúmali vzťah medzi kryštalicou štruktúrou a tabletováním. Produkcia tablet by mala byť ekonomická v najvyššej možnej miere. Pretrvávajú snaha o obmedzenie množstva excipientov u prípravkov podávaných vo vysokých dávkach. Keďže analgetiká ibuprofen a acetaminofen vykazujú vysokú tendenciu k lepivosti, musia sa pri tabletovaní používať veľké množstvá spojív spolu s granulačným krokom. V záujme odstránenia týchto mnohých krokov je jednou z možností zameranie sa na štúdium kryštalickej štruktúry počiatočných látok (12).

Acetaminofen môže existovať v dvoch polymorfných podobách, a to najčastejšie ako termodynamicky stála monoklonálna forma, ktorá však vedie ku vzniku nestálych tablet s vysokou tendenciou viečkovania. Ortorombická forma je lepšie lisovateľná, nevýhodou je jej prechod do monoklonálnej nestálej formy (12).

Na porovnanie rôznych kryštalickej štruktúry ibuprofenu a acetaminofenu bol použitý tabletovací lis. Pracovalo sa s čistou látkou, ako aj s práškovými zmesami - Avicel® PH 102, Elcema® G250, Emcompress®, Granulatum simplex, mannitol etc. Excipienty boli vybrané na základe ich deformačnej charakteristiky, napr. mikrokryštalickej celulóza vykazuje vysokú mieru plastickej deformácie a tvorí stabilné tablety, Emcompress® alebo zaglomerizovaná laktóza sa radia ku látkam krehkým (12).

Porovnávali sa dve formy ibuprofenu a päť rôznych kryštalickej foriem acetaminofenu. Ukázalo sa, že rôzne kryštalickej sústavy majú iné adhezívne / kohezívne správanie. Pripravené kryštály ibuprofenu v tvare plátu preukázali pravidelný tok, bežná kryštalickej forma mala tok nepravidelný, a s ním spojené kohezívne vlastnosti. Rozdiely v toku acetaminofenu neboli príliš rozdielne z dôvodu lepších vlastností bežnej kryštalickej formy. Výhodnejšie vlastnosti s ohľadom na lisovanie u ibuprofenu preukázali tenšie pláty, u acetaminofenu taktiež malé pláty alebo hranolové kryštály. Rozdiely v rôznych kryštalickej formách boli prítomné aj v zmesi s pomocnými látkami (12).

Výber optimálnej kryštalickej formy by preto mal hrať dôležitú úlohu už v prvých krokoch formulácie liečiva.

Hodnotenie procesu tvorby výliskov silicifikovanej mikrokryštalickej celulózy

Medzi bežné plnidlá tabliet radíme škrob a laktózu, horčík, uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý a mikrokryštalickú celulózu (MCC). Tieto látky je možné fyzikálne výhodne modifikovať, zlepšiť ich tok a kompatibilitu s následným zlepšením priameho plnenia v automatických plniacich mašinách (13).

MCC bola veľkým prínosom v tvorbe orálnych pevných liekových foriem, avšak jej nízka objemová hmotnosť, slabá toková charakteristika a citlivosť voči mazivu sa javila ako limitujúca. V snahe o vyriešenie týchto problémov boli vyvinuté rôzne stupne MCC s odlišnou veľkosťou častíc, hustotou a podielom vlhkosti. Jednou z možných alternatív je silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (SMCC) vyrobená zmiešaním s 2% oxidom kremičitým (13).

Cieľom štúdie bolo skúmať lisovateľnosť excipientov v rozsahu slabo pôsobiacich síl (menších než 250N). Na ich hodnotenie sa použila reciproká hodnota K z Heckelovej rovnice (AMYP). SMCC a MCC sa môžu aj pri nízkej pôsobiacej sile odlišovať od Škrobu 1500 a bezvodnej laktózy ich lisovateľnými vlastnosťami. Podľa Heckelovej analýzy sa ukázalo, že hodnoty AMYP boli závislé ako na lisovacej rýchlosti, tak na type materiálu – SMCC a MCC preukázali vyššie hodnoty AMYP. Dané závery boli podporené analýzou podľa Kawakitu. Rovnako materiály zhromažďujúce sa v dutine matrice majú v procese lisovania dôležitú rolu. Bolo preukázané, že výlisky SMCC majú vyššiu hodnotu maximálnej sily lomu než bezvodná laktóza a škrob za rovnakých lisovacích podmienok. Táto zjavne vyššia kompatibilita materiálov môže byť výhodná pri tvorbe formulácii na priame plnenie do automaticky plniacich prístrojov (13).

Analytická interpretácia zhutnenia práškov počas plniacej fázy

Správna rovnica zhutnenia práškov by mala spĺňať nasledovné kritériá: mala by byť nezávislá na použítom materiáli, vypočítané parametre sú fyzikálne významné, model je použiteľný za rôznych plniacich podmienok a predpovedá správanie i mimo rozsah odhadovaných údajov (14).

Spevňovanie farmaceutických materiálov počas plniacej fázy v procese tabletovania je do značnej miery vyjadrené rovnicou podľa Heckela, ktorá však opisuje väčšinu materiálov iba v obmedzenom rozsahu pôsobiacich tlakov. Taktiež môže zlyhať v popise zhutňovacích dát vzhľadom na vzťah tlak – objem pri nízkych, aj vysokých tlakoch (14).

Preto sa skupina autorov Lordi Nicholas G., Cocolas H. a Yamasaki H. zaoberala sledovaním vzťahu tlak – objem v priebehu zhutňovacej fázy rozličných práškov lisovaných za odlišných podmienok až do rozmedzia pôsobiacich tlakov do 400 MPa. Navrhli novú rovnicu opisujúcu zhutnenie počas plniacej fázy:

$$PV = K[1 - \exp(-bP)] + V_d P \quad 6)$$

pričom V predstavuje špecifický objem pri pôsobiacom tlaku P a V_d je definované ako dynamický medzný špecifický objem. K a b sú parametre závislé na plniacich podmienkach, ako aj na charakteristike materiálu (14).

Na preukázanie použiteľnosti navrhnutej zhutňovacej rovnice práškov bol použitý Polyetylénglykol 8000, chlorid sodný a Škrob 1500, získali sa informácie z meraní závislosti tlaku na objeme a nová rovnica sa ukázala ako vhodná alternatíva ku použitiu Heckelovej rovnice (14).

Mechanický výskum závislosti Heckelovho parametru na tlaku

Mechanické vlastnosti jednotlivých častíc a aglomerátov ovplyvňujú mnohé farmaceutické kroky, ako napríklad ich zmenšenie, narábanie s nimi alebo lisovanie. V závislosti na deformačnom správaní sa materiálu dosahuje hustota prášku svoju skutočnú hustotu v miere, ktorá sa značne líši od materiálu k materiálu. Plastická deformácia častíc pôsobí priaznivo na proces zhutňovania, poddajné materiály, naopak, tomuto procesu odolávajú (15).

Kolektív autorov Patel S., Kaushal A. M. a Bansal A. K. skúmal vplyv meniacich sa lisovacích tlakov na plastickú energiu, elasticitu (Youngove moduly), poddajnú silu častíc a spevňovanie na odvodený Heckelov parameter použitím materiálov s odlišným zhutnením a mechanizmom deformácie. Medzi ne patrí ibuprofen (IBN) s paracetamolom (PCM) - elastické látky, methylcelulóza (Me-Cel),

mikrokryštalická celulóza (MCC) a chlorid sodný - plastické látky a fosforečnan vápenatý dihydrát (DCP) - krehká látka. Každá z látok bola lisovaná pod iným tlakom v rozmedzí 65 MPa – 260 MPa na rotačnom lise (15).

Uvádza sa, že Heckelov parameter P_y je vo vzťahu s viskoelastickým správaním látky, preto sa skúmali jeho hodnoty u daných typov materiálov. IBN preukázal v porovnaní s PCM nižšie hodnoty relatívnej hustoty a vyššiu mieru vzostupu P_y , mal najnižšiu hodnotu plastickej energie zo všetkých látok, na druhej strane najvyšší vzostup P_y . To značí, že dodaná energia vo forme tlaku nebola zužitkovaná na plastickú deformáciu. Náhly vzostup P_y pri zvyšovaní tlaku môžeme prisúdiť elastickej deformácii. Plastickej energia Me-Cel, MCC a NaCl bola najvyššia z vyššie spomenutých, MCC patrila medzi látku s najväčšou plastickou deformáciou. Väčšie rozmiestnenie molekúl pri stúpajúcom tlaku redukuje ich hromadenie a podporuje plastickú deformáciu. Vetvenie polymérov vplýva na spevnenie materiálu a jeho tvrdosť, zvyšuje sa odpor voči deformácii. Preto vetvenie molekuly u Me-Cel v porovnaní s MCC spôsobuje jej zvýšenú elasticitu. Hodnota plastickej energie u DCP bola uprostred plastických a elastických látok (15).

Daný jav súhrnne popisuje dosiahnutie kritickej hustoty materiálu počas fázy zhusťovania pri zvyšujúcom sa tlaku. Hodnota, pri ktorej materiály dosahujú kritickú hustotu môže byť vyjadrená prostredníctvom P_y z Heckelovej analýzy. P_y je závislé od druhu látky, od jej hlavného typu deformácie a spôsobu zhutnenia (15).

Efektívne parametre podľa Kawakitu pre dvojzložkové zmesi

Mnohé výlisky sú z praktického hľadiska formované z dvoch alebo viacerých zložiek s rôznymi fyzikálnymi a mechanickými vlastnosťami. Z farmaceutického odvetvia však objektom záujmu nie sú len zmesi aktívnych substancií s jednou alebo viacerými pomocnými látkami, ale aj zmesi peliet (16).

Cieľom štúdie od autorov Frenning G., Nordström J. a Alderborn G. bolo poukázať na praktické použitie rovnice podľa Kawakitu pri popise lisovateľnosti zmesí a pri odvodení zmiešavacieho pravidla pre parametre. Parametre z rovnice podľa Kawakitu sa zdajú byť vhodné pre granulované prášky, nakoľko rovnica je schopná linearizovať údaje lisovateľnosti so širokou škálou pôsobiacich tlakov (16).

Skúmali sa pelety vytvorené z mikrokryštalickej celulózy a polyetylenglykolu pripravené vlhkom granuláciou, následnou extrúziou a sféronizáciou. Následne sa

porovnával ich rozmer, pórovitosť, mechanické vlastnosti a lisovateľnosť. Porovnali sa teoretické očakávania s experimentálne získanými informáciami. Došlo k zisteniu, že predpokladané parametre podľa Kawakitu sa dobre zhodujú s nameranými hodnotami. Výsledok poukázal na lineárnu závislosť α parametru na štruktúre látky (vyjadrené v objemových podieloch), závislosť $1/b$ je vo všeobecnosti nelineárna (16).

Predpoveď lisovateľnosti práškových zmesí podľa Heckelovej rovnice

Číselné hodnoty, ktoré popisujú tendenciu materiálu podstúpiť elastickú deformáciu a plastický tok alebo fragmentáciu sú vyjadrené pomocou rôznych lisovacích rovníc. Prakticky všetky používané rovnice popisujú vzťah medzi relatívnou hustotou alebo pórovitosťou výsledku a pôsobiacim tlakom (17).

Ilkka Jukka a Paronen Petteri hodnotili možnosť predpovede správania sa práškových zmesí pri lisovaní v porovnaní s vlastnosťami jednotlivých zložiek danej zmesi. Lisovateľnosť látok a ich práškových zmesí bola hodnotená použitím Heckelovej rovnice (17).

Použité materiály zahŕňali mikrokryštalickú celulózu (Avicel PH 101), predželatinovaný škrob (Starch 1500), α – laktózu monohydrát a dihydrát fosforečnanu vápenatého. Práškové zmesi pozostávali z MCC / škrob, DCP / MCC, laktóza / DCP a škrob / laktóza. Mikrokryštalická celulóza a predželatinovaný škrob sú plastické materiály, kryštalická laktóza a fosforečnan vápenatý podliehajú pri lisovaní značnej fragmentácii. Okrem tuhého stavu a chemickej štruktúry látky závisia deformačné vlastnosti viac či menej od vlastností častíc, hlavne ich veľkosti a od premenných, ako je čas kontaktu a rýchlosť lisovania (17).

Štúdiá ukázala, že mechanizmy redukcie objemu práškových zmesí silne záviseli od materiálu. Vzhľadom na dosiahnuté výsledky je možné lineárne predpovedať lisovateľnosť zmesi skladajúcej sa z dvoch plastických materiálov. Ak sa zmiešali dokopy látky s rôznymi deformačnými vlastnosťami, napríklad plastická látka s látkou krehkou, závislosť zloženia zmesi na lisovateľnosti ostala nelineárna. U zmesí DCP / MCC a škrob / laktóza bola hodnota P_y nižšia než P_y u jednotlivých látok. V zmesi dvoch krehkých látok – laktóza a DCP má DCP ako ťažko a menej lisovateľný materiál veľký účinok na lisovateľnosť zmesí. Pozostáva zo siete málo deformujúcich sa častíc, ktoré chránia slabšie častice laktózy (17).

Lisovateľnosť práškových zmesí závisí teda nielen od deformačných charakteristík materiálu, ale aj od kombinácie látok s rôznymi deformačnými vlastnosťami. Došli k záveru, že rovnica podľa Heckela by mala byť pri skúmaní práškových zmesí použitá s obozretnosťou (17).

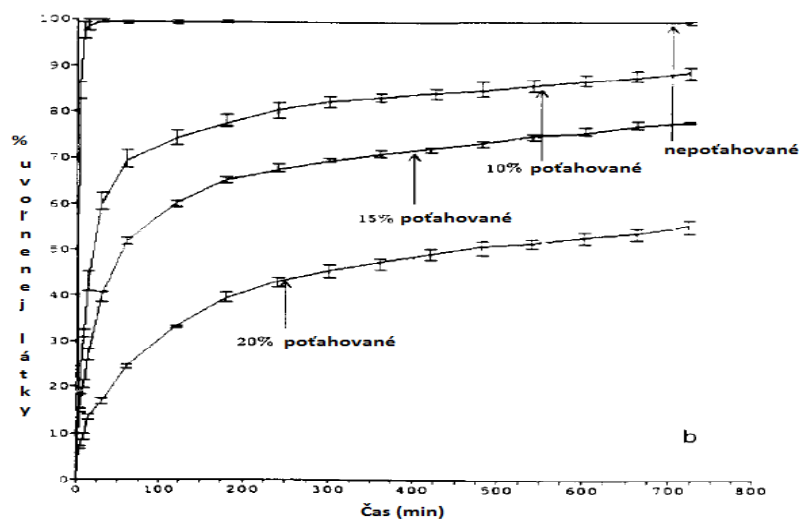
Štúdium lisovateľnosti peliet, obalené pelety.

Cieľom štúdie L. Magantiho a M. Čelika bolo vyhodnotiť zmeny v lisovacích vlastnostiach spôsobených pot'ahovaním peliet (18).

Ako obaľovací materiál bola použitá vodná polymerová disperzia Surelease®. Pelety boli pot'ahované v troch odlišných množstvách disperzie (10% w/w, 15% w/w a 20% w/w). Následne boli vysušené na konštantnú hodnotu vlhkosti. Na pelety pôsobil striedavý tlak pri konštantnej lisovacej rýchlosti s cieľom získať pórovitosť $3 \pm 0,3\%$. Na vytvorenie peliet s rovnakou pórovitosťou musel byť u neobalených peliet vynaložený vyšší tlak než u obalených. Neobalené pelety javia elastickeú deformáciu a krehkú fragmentáciu do určitého bodu. Po pridání Surelease® stúpa u výliskov pevnosť v ťahu, ktorá môže byť spôsobená vznikom silnejších väzieb medzi substrátom a obaľovacím materiálom (18).

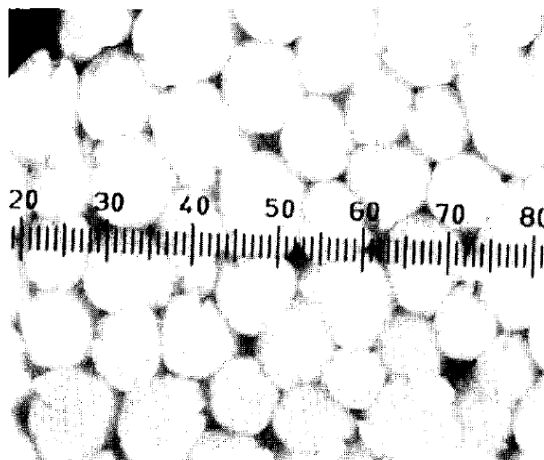
So zvyšujúcim sa množstvom obaľovacieho materiálu klesal tlak potrebný na vytvorenie peliet v danom rozsahu pórovitosti. Pelety potiahnuté vyšším množstvom disperzie boli teda ľahšie lisovateľné. Ukázalo sa však, že úmerne tomu klesala ťažná sila ich výliskov. Pravdepodobným vysvetlením sú adhezívne vlastnosti Surelease®, ktorá v množstve do 10% tvorí väzby ako medzi molekulami spojiva, tak aj medzi spojivom a substrátom. Jej ďalšie dodanie však zapríčiní vzostup celkového množstva spojiva, zvýši sa počet väzieb medzi jeho molekulami a u kompaktoú klesne sila v ťahu dôsledkom nedostatku kohezívnych vlastností (18).

Skúšky na disolúciu ukázali bez ohľadu na množstvo použitej obaľovacej disperzie uvoľnenie 95% látky v priebehu 30 min (vid' obrázok 4).



Obrázok 4: Disolúcia látky z potáhovanej pelety (18)

Pôsobením lisovacej sily môžu vzniknúť praskliny v nátere (viď obrázok 5) a dochádza aj ku fragmentácii peliet, čím strácajú schopnosť pozvoľného uvoľňovania látky (18).



Obrázok 5: Praskliny v peletách (18)

Priame lisovanie sférických aglomerovaných kryštálov kyseliny askorbovej

Proces priameho lisovania, ktorý zahŕňa jednoduché zmiešanie zmesi a lisovanie prášku patrí v porovnaní s granuláciou medzi najžiadanejšie a najviac optimálne vzhľadom na časovú jednoduchosť a finančné náklady. Vyžaduje však výborné

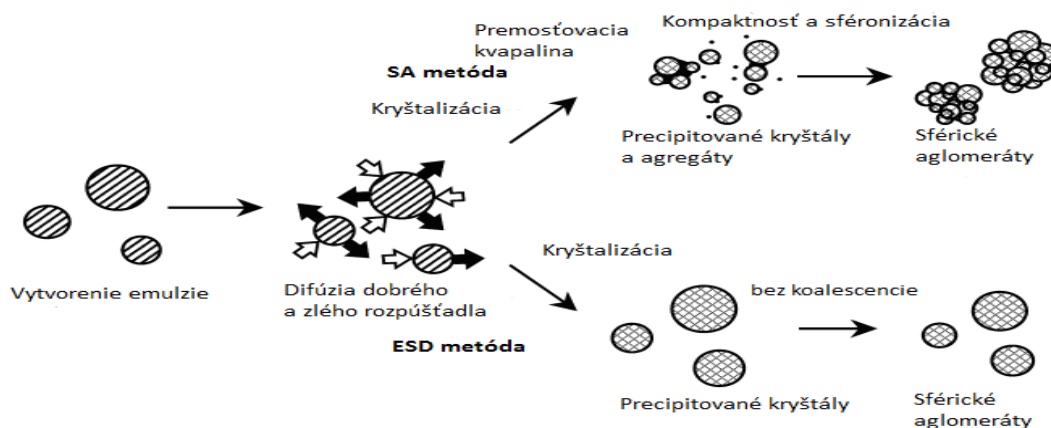
lisovacie vlastnosti použitého materiálu, inak je nevyhnutné použitie rastúceho množstva spojiva, ako napríklad mikrokryštalickej celulózy, dihydrátu fosforečnanu vápenatého a iných. Následne vznikajú tablety väčších rozmerov (19).

Kryštály kyseliny askorbovej nie sú vplyvom slabých lisovacích vlastností vhodné na priame lisovanie, aj keď z komerčného hľadiska by bol tento proces vítaný. Preto sa japonskí autori zaoberali alternatívnym spôsobom úpravy kyseliny askorbovej, ktorý by vylepšil, a hlavne zjednodušil prípravu tabliet (19).

Použité materiály pozostávali z kryštálov kyseliny askorbovej, granulované kryštály sa použili na hodnotenie toku a lisovateľnosti ako referenčná látka, granuly C97 boli referenčným práškom pre oba testy a kryštály chloridu draselný zastupovali prášok s plastickou deformovateľnosťou (19).

Proces sférickej kryštalizácie prebieha v závislosti na pomere vodného rozpúšťadla – napr. vodnej fázy (dobré rozpúšťadlo) ku etylacetátu (zlé rozpúšťadlo) rôznymi mechanizmami. Pri pomere vodnej fázy ku etylacetátu 1:100 bola vytvorená kvázi – emulzia kvapôčiek roztoku liečiva. Kryštalizácia látky prebehla na vonkajšom povrchu kvapky vplyvom jej klesajúcej rozpustnosti, znížením teploty systému a opačnej difúzie oboch rozpúšťadiel cez medzipovrch kvapôčky emulzie. Tento proces bol skrátene nazvaný ESD (emulsion solvent diffusion) (19).

V pomere 4:150 bola vodná fáza s etylacetátom nemiešateľná, kryštalizácia nastala v systéme emulzie, v ďalšom kroku došlo ku koalescencii kryštálov spojením s vodným rozpúšťadlom a oddeleniu sa od systému. Voda hrá v tomto prípade dôležitú úlohu rozpúšťadla, ale aj premostujúcej kvapaliny. Ide o proces sférickej aglomerácie (SA). Oba procesy prípravy sú znázornené na obrázku 6 (19).



Obrázok 6: Príprava aglomerovaných kryštálov k. askorbovej (19)

Na porovnanie vlastností aglomerovaných kryštálov bola použitá rovnica podľa Kawakitu a podľa Kuna. V porovnaní s pôvodnými kryštálmi boli hodnoty parametru a znížené, b a k naopak zvýšené (viď schéma č.1). Potvrdil sa lepší tok a lisovateľnosť aglomerovaných kryštálov a vhodnosť priameho lisovania (19).

Schéma č.1: Vlastnosti pôvodných kryštálov k. askorbovej, granulátu C97 a aglomerovaných kryštálov (19)

| Vzorka | Uhol statického trenia | a^a | b^a | k^b |
|----------|------------------------|-------|-------|-------|
| Originál | 56.1 ± 2.3 | 0.508 | 0.066 | 0.021 |
| C97 | 33.7 ± 1.0 | 0.079 | 0.151 | 0.045 |
| SA | 33.8 ± 2.6 | 0.224 | 0.176 | 0.065 |
| ESD | 33.0 ± 1.6 | 0.133 | 0.155 | 0.063 |

Návrat častíc do pôvodného stavu pôsobením elastickej sily bol u novovzniknutých kryštálov menší, kryštály sa ľahšie lámali a vznik nových povrchov prispel ku zvýšeniu plastickej deformácie. Všetky tieto kroky viedli ku zlepšeniu lisovateľnosti bez viečkovania tabliet pri bežnej rýchlosti lisovania. Zvyšovaním rýchlosti mechanická pevnosť začala klesať, avšak stále spĺňala tolerované rozmedzie získané porovnaním s granulátom C97 (19).

Predpoveď stlačiteľnosti zmesí farmaceutických práškov

Zmesi práškov, ktoré sa používajú na lisovanie a tvorbu tabliet majú odlišné fyzikálne i chemické vlastnosti. Preto býva často komplikované predpovedať správanie sa zmesi ako celku pri lisovaní na základe vlastností jednotlivých látok. V snahe minimalizovať množstvo pokusov a chýb je však vyvíjanie nových metód predvídateľnosti potrebné (20).

V štúdií od V. Busignies et al. bola predstavená nová matematická derivácia modelu podľa Kawakity. Autori vychádzali zo základnej hypotézy, podľa ktorej sa objem považuje za aditívnu vlastnosť. Objemová redukcia produktu zmesi je rovnaká súčtu redukcií, ktoré by nastali pri lisovaní samostatných látok. Táto hypotéza by mala

platiť len pri práci s látkami rovnakej veľkosti oválneho tvaru. Cieľom štúdie bolo preskúmať, do akej miery by hypotéza mohla byť uplatniteľná u farmaceutických produktov, ktoré sa bežne používajú (20).

Lisovateľnosť prášku vyjadruje jeho schopnosť znížiť objem pri pôsobení tlaku. Sú dva možné spôsoby, ktorými ju môžeme skúmať. Prvý nastáva počas procesu lisovania, kedy sa sleduje objemová redukcia. Do úvahy sa berie ireverzibilná, aj reverzibilná (elastická) deformácia. Druhou možnosťou je zmeranie výliskov, ktoré zahŕňa už len deformácie nevratné (20).

Nakoľko je objem veličina závislá na vlastnostiach materiálu a na procese, bolo by možné v snahe o zjednodušenie počítať s jeho hustotou. Preto autori upravili rovnicu podľa Kawakitu tak, aby namiesto objemu zahŕňala hustotu prášku (20):

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{1/\rho_0 - 1/\rho}{1/\rho_0} = 1 - \frac{\rho_0}{\rho} \quad 7)$$

pri čom ρ_0 je počiatočná hustota, ktorá korešponduje s objemom na začiatku procesu V_0 a ρ je hustota pri pôsobiacom tlaku P . Pri ďalšom odvodení z rovnice podľa Kawakity nám vzniká konečná rovnica (20):

$$\rho = \rho_0 \left(\frac{1 + bP}{1 + (1 - a)bP} \right) \quad 8)$$

Použité materiály obsahovali štyri klasické farmaceutické prášky – mikrokryštalickú celulózu, hydrogenfosforečnan vápnatý dihydrát, laktózu a 1 – etyl – 4 – pyrolidinon. Prášky boli zmiešané v rôznych pomeroch a boli lubrikované použitím stearanu horečnatého. Pre každú zložku boli získané tri parametre z modelu podľa Kawakitu použitím softvéru OriginPro 8.5. Sledovala sa možnosť predpovedania lisovateľnosti získaná na základe rovnice č. 8 v porovnaní s experimentálnymi dátami. Rozdiely medzi predpovedanou a experimentálne zistenou hustotou bol vždy nižší než 3%. Rovnica môže nájsť uplatnenie z pomocného hľadiska v oblasti formulácie tabliet alebo v určení kritických parametrov procesu (20).

Využitie mechanických vlastností častíc pri predpovedaní priebehu lisovania

Cieľom slovinských vedcov Govedarica B., Ilíc I. et al. bolo skúmať, do akej miery majú mechanické vlastnosti častíc farmaceutických pomocných látok vplyv na ich lisovateľnosť (21).

Pri štúdiu bola použitá mikrokryštalická celulóza, laktóza, izomaltóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, kukuričný škrob a chlorid sodný. Väčšina z nich sa pri príprave tabliet pridáva ako plnivo. Pri experimente bola využitá metóda nanoindentácie, ktorá spočíva vo vtláčovaní malého hrotu do materiálu. Meria dva základne parametre – zaťažovaciu silu a deformáciu materiálu. Následne môžeme odvodiť hodnotu modulu pružnosti a tvrdosť, ktorá je definovaná podielom maximálnej sily a kontaktnej plochy, na ktorú pôsobí. Na lisovanie boli pripravené zmesi pozostávajúce z 98,5% plniva, 1% tvorilo suché spojivo a zvyšných 0,5% predstavovala antiadhezívna látka – stearan horečnatý. Na hodnotenie lisovateľnosti sa použili rovnice podľa Heckela a Walkera. Mechanické vlastnosti získané z nanoindentoru sú zobrazené na obrázku 7 (21).

| Materiály | E [GPa] | H [MPa] | $W_{el\ single}$ [nJ] | $W_{pl\ single}$ [nJ] | Mechanické vlastnosti |
|-----------------------|----------------|----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Avicel® PH 101 | 6.7 ± 0.5 | 433 ± 30 | 611 ± 57 | 1164 ± 25 | plastické |
| Avicel® PH 200 | 6.3 ± 0.8 | 399 ± 58 | 575 ± 58 | 1271 ± 146 | plastické |
| Pharmatose® DCL-11 | 17.5 ± 1.4 | 912 ± 149 | 306 ± 25 | 837 ± 124 | krehké |
| Laktóza NF 312 | 19.9 ± 3.2 | 1128 ± 117 | 332 ± 51 | 685 ± 47 | krehké |
| NaCl | 31.3 ± 2.7 | 373 ± 55 | 156 ± 10 | 2493 ± 109 | plastické |
| Galen IQ® 721 | 13.8 ± 1.9 | 568 ± 181 | 281 ± 33 | 1250 ± 251 | krehké / plastické |
| Kukuričný škrob | 2.9 ± 0.3 | 225 ± 13 | 989 ± 66 | 1941 ± 156 | plastické |
| Bekapress® | 30.8 ± 2.5 | 917 ± 257 | 388 ± 26 | 791 ± 36 | krehké |

Obrázok 7: Mechanické vlastnosti skúmaných látok (21)

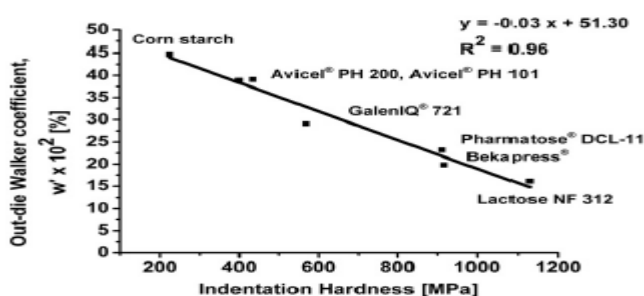
E – Youngove moduly pružnosti, H – tvrdosť, $W_{el\ single}$ – energia elastickej deformácie, $W_{pl\ single}$ – energia plastickej deformácie.

Odolnosť voči pôsobeniu plastickej deformácie môže byť hodnotená na základe hodnôt tvrdosti. Odchýlky v hodnotách tvrdosti a energie Youngových modulov sú pripisované anizotropii materiálu alebo spevneniu spôsobeného deformáciou. Plastické materiály spotrebujú viac mechanickej energie než materiály krehké, čo môžeme vidieť aj na vzrastajúcej hodnote $W_{pl\ single}$. Zistené parametre je možné úspešne využiť pri určení prevládajúceho deformačného mechanizmu (21).

Rovnica podľa Walkera je založená na vzťahu medzi špecifickým objemom tablety a logaritme lisovacieho tlaku vid' rovnica č. 9 (21).

$$V' = w' \cdot \log P + V_{sp} \quad 9)$$

V' je špecifický objem tablety, w' Walkerov koeficient vyjadrujúci objemovú redukciu vzhľadom na zmenu v tlaku P a V_{sp} je špecifický objem pri tlaku 1 MPa. V tejto štúdii boli porovnávané hodnoty tvrdosti a Walkerovho koeficientu w' . Obe pripisujú látke plastické vlastnosti. Výsledky sú zobrazené na obrázku 8 (21):



Obrázok 8: Vzťah medzi Walkerovým koeficientom w' a tvrdosťou (21)

Podľa grafu môžeme vidieť rozdelenie látok do troch oblastí: MCC a kukuričný škrob, ktorých hlavný mechanizmus deformácie je plastický, patria do prvej oblasti. Laktóza (Pharmatose, Lactose) a NaCl patria medzi látky krehké a nájdeme ich v tretej oblasti. V strede sa nachádza izomaltóza ako látka s kombináciou plastického a krehkého deformačného mechanizmu (21).

Výsledky potvrdili, že mechanické vlastnosti použitých práškov vopred určujú ich charakter pri lisovaní. Parametre častíc predstavujú veľmi cenný a efektívny nástroj pri výbere optimálnych materiálov na lisovanie tabliet (21).

Lisovateľnosť farmaceutických práškových zmesí založená na rovnici podľa Kawakitu

Práca Mazela, V., Busignies, V. et al. bola zameraná na odhadnutie lisovateľnosti binárnych zmesí využitím rovnice lisovateľnosti podľa Kawakitu (22).

Pre výskum bola použitá mikrokryštalická celulóza a L – alanín. Tieto dve látky majú plastické vlastnosti pri lisovaní, odlišujú sa v poklese počtu medzier medzi

časticami pôsobením tlaku. Tablety MCC a L – alanínu sa taktiež odlišujú v drviacej sile. Kohézne sily v tabletách L – alanínu sú v porovnaní s tabletami MCC veľmi slabé. Zmesi práškov boli pripravené použitím rozdielnych hmotnostných zlomkov (15/85, 35/65, 50/50, 65/35, 85/15 w/w). Tablety boli pripravené pôsobením variabilných lisovacích tlakov (401 – 200 MPa) pri priemernej rýchlosti 80 mm / s. Redukcia objemu ako funkcia lisovacieho tlaku bola získaná v priebehu lisovacieho procesu a po elastickej regenerácii. Na opísanie oboch dejov bolo vhodné použitie modelu podľa Kawakitu, ktorý vyžaduje stanovenie parametru V_0 (objem prášku na začiatku lisovacieho procesu). Objem V_0 je meraný pri pevne stanovenom fixnom tlaku na začiatku lisovania. Autori merali pri tlaku 1,5 MPa. Hodnota V_0 interferuje s príslušnými parametrami a a b Kawakitovej rovnice, a preto tieto konštanty nemôžu byť považované za vnútornú vlastnosť materiálu. V prípade čistých zložiek model podľa Kawakitu vhodne popisuje objemovú redukciu. Štúdia vychádzala z predpokladu objemu ako aditívnej vlastnosti:

$$V_{mix} = \sum_i V_i \quad 10)$$

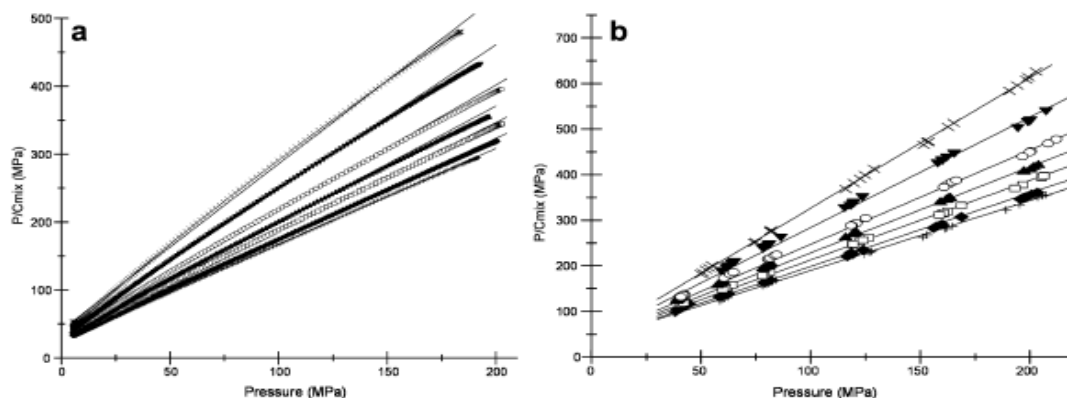
V_{mix} reprezentuje objem zmesi, V_i objem zložky i . Každá zložka zmesi sa správa, akoby bola lisovaná samostatne (22).

Pri výskume bol navrhnutý iný prístup pri odhade objemovej redukcie bez použitia efektívnych parametrov podľa Kawakitu. U dvojzložkovej zmesi bola odvodená nasledovná rovnica:

$$\frac{C_{mix}}{P} = \frac{a_1 b_1}{1 + b_1 P} v_1 + \frac{a_2 b_2}{1 + b_2 P} v_2 \quad 11)$$

C_{mix} zastupuje relatívnu objemovú redukciu zmesi, a_1 , b_1 a a_2 , b_2 sú parametre čistého produktu, v_1 a v_2 počiatočné objemové zlomky. Pomocou vyššie uvedenej rovnice je možné vypočítať objemovú redukciu bez poznatku efektívnych parametrov a_{mix} a b_{mix} (22).

Výsledky porovnania medzi nameranými a teoretickými hodnotami objemovej redukcie sú znázornené na obrázku 9a a 9b. Môžeme z nich vyčítať veľkú zhodu v predpokladaných a nameraných hodnotách (22).



Comparison between experimental data of P/C_{mix} (symbols) and model for the prediction of the volume reduction of binary mixture (solid lines). (a) "in-die"; (b) "out-of-die". Key: (+) L-alanine/MCC 0/100 (w/w); (◆) L-alanine/MCC 15/85 (w/w); (■) L-alanine/MCC 35/65 (w/w); (▲) L-alanine/MCC 50/50 (w/w); (●) L-alanine/MCC 65/35 (w/w); (▼) L-alanine/MCC 85/15 (w/w); (×) L-alanine/MCC 100/0 (w/w).

Obrázok 9a a 9b: Experimentálne a teoretické hodnoty objemovej redukcie u binárnej zmesi (22)

Pokus ukázal účinnú predpoveď objemovej redukcie v prípade, ak je možné uplatniť aditívnu vlastnosť objemu. Potom môžeme odhadnúť objem prášku počas lisovania použitím parametrov podľa Kawakitu a počiatočných objemových zlomkov čistých produktov (22).

3 Experimentálna časť

3.1 Použité suroviny

Acidum ascorbicum (k. askorbová)

Výrobca: Dr. Kulich Pharma, s r.o., Hradec Králové

Šarža: 201005291

Atest: 0050 / 0211 / 538

Mikrokryštalická celulóza

Avicel® PH 102

Výrobca: FMC Europe N.V., Belgicko

Šarža: 370212

Zmesi acidum ascorbicum + MCC

100% A. ascorbicum + 0% mikrokryštalickej celulózy

75% A. ascorbicum + 25% mikrokryštalickej celulózy

50% A. ascorbicum + 50% mikrokryštalickej celulózy

25% A. ascorbicum + 75% mikrokryštalickej celulózy

0% A. ascorbicum + 100% mikrokryštalickej celulózy

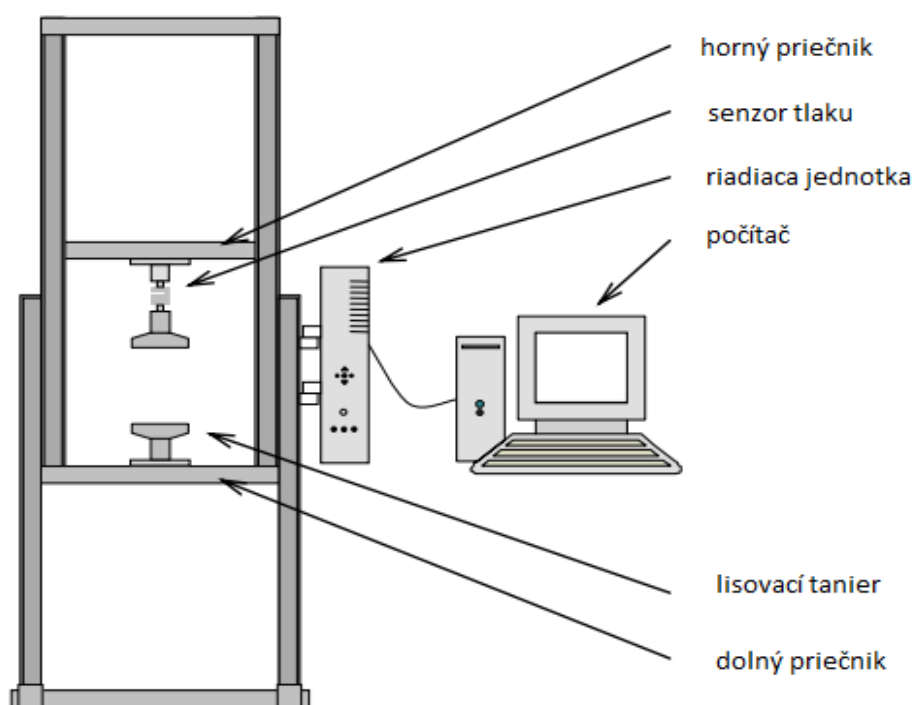
Prášky boli zmiešané v miešači v tvare kocky ERWEKA AR 401 GmbH, Nemecko s dĺžkou hrany cca 200mm a s regulačnou jednotkou umožňujúcou plynulé nastavenie otáčok, ktoré boli v našom prípade 105 ot. / 5min.

3.2 Použité prístroje a zariadenia

Prístroj pre skúšanie pevnosti materiálu v ťahu a tlaku T1 – FRO 50

Výrobca: Zwick GmBh and Co., Ulm, Nemecko.

Popis: Prístroj je schopný vyvíjať silu v ťahu a tlaku v škále 0 – 50kN. Postupne je možné meniť rýchlosť zaťažovania deštrukčnou silou. Využívame ho na lisovanie tabliet a meranie pevnosti vylisovaných kompakto. Výsledky merania sa prostredníctvom prepojenia s počítačom zobrazujú v programe TestXpert. Prístroj je zobrazený na obrázku 10:



Obrázok 10: Prístroj T1 – FRO 50 (23)

Lisovací prípravok Adamus HT

Výrobca: Machine Factory Group, Poľsko

Prípravok sa skladá z dvojdielného plášt'a, matrice, dolného a horného lisovacieho tŕňa.

Analytické váhy HR – 120 A&D Company, Japonsko

Váhy umožňujú naváženie vzoriek o hmotnosti 10 mg – 120 g s presnosťou na 0,1mg.

Číselníkový úchytomer Mitutoyo 543 – 681B

Absolute digimatic, digitálny úchytomer ID – S na meranie výšky tablety a jej priemeru.

3.3 Postup práce

3.3.1 Príprava tabletovín

Jednotlivé tabletoviny boli pripravené tak, aby obsahovali vzrastajúce množstvo podielu mikrokryštalickej celulózy (0%, 25%, 50%, 75%, 100%). Podľa množstva pridanej mikrokryštalickej celulózy sa dovážilo množstvo kyseliny askorbovej tak, aby konečná zmes práškov mala celkovú hmotnosť 100 g. Potom sa zmes zmiešala v miešačke Erweka AR 401 pri rýchlosti 105 otáčok / 5 min. Získali sme homogénnu zmes.

3.3.2 Príprava tabliet

Z každej vzorky sa lisovalo 20 tabliet s priemerom 13mm. Pred lisovaním sme si navážili 500 mg vzorky. Do matrice lisovacieho prípravku Adamus HT sme najprv vložili dolný lisovací trň, ktorý sa zafixovala pomocou zaistovacej časti, následne sa do prístroja previedla vzorka a vložil sa horný trň. Samotné lisovanie prebiehalo v prístroji pre skúšanie tabliet v ťahu a tlaku T1 – FRO 50, medzi jeho čeluste sa vložila naplnená matrica. Lisovanie tabliet prebiehalo pri nasledujúcom nastavení prístroja: vzdialenosť čelustí 13mm, štandardná sila zaťaženia 42000 N, sila odľahčenia 2 N, dráha priečnika 0,5mm/s, rýchlosť cyklu $0,5\text{mm} \cdot \text{s}^{-1}$, preťaženie 2N, čas na dosiahnutie preťaženia 60s. Definované sily pre zaťaženie boli nasledujúce: 50 = 2, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 22000, 24000, 26000, 28000, 30000, 32000, 34000, 36000, 38000, 40000 N.

Zariadenie sme uviedli do chodu tlačidlom „štart“ v programe, tableta sa vylisovala tlakom horného trňa, na ktorý zhora pôsobila horná čelusť. Po dosiahnutí požadovaného tlaku sa horná čelusť začala vzdďaľovať naspäť. Prípravok Adamus HT sme vybrali, uvoľnili sme zaistovaciu časť a vybrali sme vylisovanú tabletu.

3.3.3 Vyhodnotenie parametrov rovnice lisovania

Pre výpočet parametrov rovnice sme použili trojexponenciálnu rovnicu, ktorá bola vytvorená na Katedre farmaceutickej fakulty UK v Hradci Králové (24):

$$\frac{V}{V_0} = a_1 e^{-\frac{1}{t_1} p} + a_2 e^{-\frac{1}{t_2} p} + a_3 e^{-\frac{1}{t_3} p} + y_0 \quad (12)$$

V_0 je počiatočný objem materiálu, V je daný objem lisovaného materiálu pri určitom tlaku, parameter y_0 predstavuje objem kompaktu V_∞ pri nekonečne veľkom lisovacom tlaku, p je lisovací tlak. Súčet parametrov $a_1 - a_3$ a y_0 reprezentuje celkový objem lisovaného materiálu pri nulovom lisovacom tlaku. Hodnoty A_1, A_2, A_3 sme získali prepočítaním súčtu redukcií $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ na hodnotu 1,0. Hodnoty t_1, t_2 a t_3 popisujú zmeny lisovacieho tlaku, vďaka nim môžeme vypočítať hodnoty „polčasu lisovania“ p_{Hi} ($p_{H1} - p_{H3}$) a energiu lisovania E_i . Parametre „polčasu lisovania“ nám určujú tlaky lisovania, pri ktorých nastala redukcia objemu interpartikulárnych (p_{H1}) + intrapartikulárnych priestorov (p_{H2}) a redukcia tuhej fázy bez pórov – vlastná lisovateľnosť materiálu (p_{H3}). Pre výpočet tohto deja sme použili nasledujúcu rovnicu (môžeme pozorovať analogický vzťah ku výpočtu polčasu radioaktívneho rozpadu):

$$P_{Hi} = t_i \cdot \ln 2 \quad (13)$$

Energia jednotlivých dejov spotrebovaná pri konkrétnej fáze lisovacieho procesu sa vypočíta zo vzťahu:

$$E_i = V_0 \cdot (a_i \cdot t_i) \quad (14)$$

Celková energia potrebná k úplnému vylisovaniu počiatočného objemu je vyjadrená parametrom E_∞ a vypočíta sa z rovnice:

$$E_\infty = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i) \quad (15)$$

Parameter R_i nám udáva pomer energií všetkých troch dejov lisovania, vyjadrujeme ho v percentách. Vypočítame ho nasledovne (24):

$$R_i = \frac{A_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 (A_i \cdot t_i)} \cdot 100(\%) \quad 16)$$

3.3.4 Štatistické vyhodnotenie dát

Na získanie dát popisujúcich lisovací proces sme použili software zariadenie pre testovanie pevnosti materiálu v tlaku a ťahu T1 – FRO 50 TestXpet verzia 9.01 (Zwick GmbH, Nemecko). Na zistenie a vypočítanie parametrov lisovacej rovnice sme použili program OriginPro 7.5. Získané dáta sme hodnotili štatisticky v programe QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical SW, CZ). Na vyhodnotenie miery vplyvu druhu a koncentrácie mikrokryštalickej celulózy sme použili viacfaktorový test ANOVA. Výsledky boli následne spracované do podoby krabicových grafov.

4 Tabulky a grafy

4.1 Vysvetlivky ku tabuľkám a grafom

| | |
|-----------------|--|
| a1 | redukcia objemu tabletoviny v štádiu predlisovania [bezr.] |
| a2 | redukcia objemu tabletoviny v štádiu elastickej deformácie [bezr.] |
| a3 | redukcia objemu tabletoviny v štádiu plastickej deformácie [bezr.] |
| E | celková energia lisovania [MJ/m ³] |
| E1 | energia potrebná na redukciiu objemu a1 [MJ/m ³] |
| E2 | energia potrebná na redukciiu objemu a2 [MJ/m ³] |
| E3 | energia potrebná na redukciiu objemu a3 [MJ/m ³] |
| P _{H1} | redukcia ½ objemu interpartikulárnych častíc [MPa] |
| P _{H2} | redukcia ½ objemu intrapartikulárnych častíc [MPa] |
| P _{H3} | redukcia ½ objemu tuhej fázy častíc [MPa] |
| R1 | percentuálny podiel E1 [%] |
| R2 | percentuálny podiel E2 [%] |
| R3 | percentuálny podiel E3 [%] |
| s | smerodajná odchýlka parametru [bezr.] |
| 1/t1 – 1/t3 | rýchlostná konštanta a1 – a3 [MPa ⁻¹] |
| y0 | objem lisovanej látky pri maximálnom lisovacom tlaku [bezr.] |
| N | tableta nebola hodnotená (záporná hodnota vzniknutá chybou v programe alebo chybou pri meraní) |
| x | priemerná hodnota vypočítaná z 20 – tich tabliet [bezr.] |

4.2 Tabuľky

Tabuľka 1A: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 0% MCC tableta č.1 – 10

| 100% AA + 0% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| parameter | tableta č.1 | tableta č.2 | tableta č.3 | tableta č.4 | tableta č.5 | tableta č.6 | tableta č.7 | tableta č.8 | tableta č.9 | tableta č.10 |
| a1 [bezr.] | 0,125 | 0,272 | 0,262 | 0,266 | 0,124 | 0,125 | 0,272 | 0,262 | 0,266 | 0,123 |
| a2 [bezr.] | 0,148 | 0,364 | 0,369 | 0,367 | 0,155 | 0,148 | 0,364 | 0,369 | 0,367 | 0,156 |
| a3 [bezr.] | 0,727 | 0,364 | 0,369 | 0,367 | 0,721 | 0,727 | 0,364 | 0,369 | 0,367 | 0,721 |
| y0 [bezr.] | N | 0,122 | 0,108 | 0,104 | N | N | 0,122 | 0,108 | 0,104 | N |
| 1/t1 [MPa-1] | 0,869 | 0,272 | 0,267 | 0,254 | 1,008 | 0,869 | 0,272 | 0,267 | 0,254 | 0,934 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,074 | 0,005 | 0,005 | 0,004 | 0,081 | 0,074 | 0,005 | 0,005 | 0,004 | 0,080 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,003 | 0,004 | 0,004 | 0,004 | 0,003 | 0,003 | 0,004 | 0,004 | 0,004 | 0,003 |
| pH1 [MPa] | 0,797 | 2,547 | 2,594 | 2,730 | 0,688 | 0,797 | 2,547 | 2,594 | 2,730 | 0,742 |
| pH2 [MPa] | 9,392 | 139,342 | 150,208 | 160,619 | 8,507 | 9,392 | 139,342 | 150,208 | 160,619 | 8,707 |
| pH3 [MPa] | 264,709 | 165,520 | 166,652 | 160,619 | 258,580 | 264,709 | 165,520 | 166,652 | 160,619 | 257,350 |
| E [MJ/m3] | 146962,158 | 87449,074 | 89951,812 | 90514,730 | 145937,438 | 146962,158 | 87449,074 | 89951,812 | 90514,730 | 144610,443 |
| E1 [MJ/m3] | 75,637 | 543,009 | 520,587 | 554,348 | 66,504 | 75,637 | 543,009 | 520,587 | 554,348 | 70,300 |
| E2 [MJ/m3] | 1050,541 | 39723,234 | 42396,399 | 44980,169 | 1021,633 | 1050,541 | 39723,234 | 42396,399 | 44980,169 | 1051,751 |
| E3 [MJ/m3] | 145835,979 | 47182,832 | 47034,826 | 44980,213 | 144849,301 | 145835,979 | 47182,832 | 47034,826 | 44980,213 | 143488,392 |
| R1 [%] | 0,051 | 0,621 | 0,579 | 0,612 | 0,046 | 0,051 | 0,621 | 0,579 | 0,612 | 0,049 |
| R2 [%] | 0,715 | 45,424 | 47,132 | 49,694 | 0,700 | 0,715 | 45,424 | 47,132 | 49,694 | 0,727 |
| R3 [%] | 99,234 | 53,955 | 52,289 | 49,694 | 99,254 | 99,234 | 53,955 | 52,289 | 49,694 | 99,224 |

Tabuľka 1B: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 0% MCC tableta č.11 – 20

| 100% AA + 0% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| parameter | tableta č.11 | tableta č.12 | tableta č.13 | tableta č.14 | tableta č.15 | tableta č.16 | tableta č.17 | tableta č.18 | tableta č.19 | tableta č.20 |
| a1 [bezr.] | 0,314 | 0,135 | 0,275 | 0,152 | 0,124 | 0,146 | 0,173 | 0,158 | 0,285 | 0,277 |
| a2 [bezr.] | 0,343 | 0,165 | 0,363 | 0,171 | 0,159 | 0,169 | 0,182 | 0,173 | 0,360 | 0,367 |
| a3 [bezr.] | 0,343 | 0,700 | 0,363 | 0,677 | 0,717 | 0,685 | 0,645 | 0,670 | 0,355 | 0,356 |
| y0 [bezr.] | 0,144 | N | 0,125 | N | N | N | 0,001 | N | 0,084 | 0,109 |
| 1/t1 [MPa-1] | 0,414 | 1,308 | 0,289 | 2,217 | 1,110 | 1,438 | 2,501 | 2,111 | 0,375 | 0,292 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,006 | 0,095 | 0,005 | 0,112 | 0,092 | 0,097 | 0,123 | 0,118 | 0,007 | 0,006 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,005 | 0,003 | 0,004 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,003 | 0,004 |
| pH1 [MPa] | 1,676 | 0,530 | 2,395 | 0,313 | 0,625 | 0,482 | 0,277 | 0,328 | 1,849 | 2,375 |
| pH2 [MPa] | 114,876 | 7,298 | 131,809 | 6,208 | 7,550 | 7,157 | 5,619 | 5,851 | 104,881 | 125,903 |
| pH3 [MPa] | 149,586 | 236,070 | 165,667 | 225,281 | 245,059 | 228,838 | 210,614 | 227,858 | 259,160 | 197,056 |
| E [MJ/m3] | 76679,755 | 133186,795 | 85525,727 | 124365,198 | 137637,025 | 126683,467 | 116914,821 | 125308,953 | 106671,232 | 90863,960 |
| E1 [MJ/m3] | 442,496 | 57,003 | 518,337 | 38,377 | 59,982 | 56,483 | 41,068 | 42,231 | 431,569 | 511,270 |
| E2 [MJ/m3] | 33126,660 | 962,299 | 37683,347 | 858,866 | 935,782 | 966,650 | 871,693 | 823,287 | 30937,891 | 35863,102 |
| E3 [MJ/m3] | 43110,599 | 132167,493 | 47324,043 | 123467,955 | 136641,261 | 125660,335 | 116002,061 | 124443,435 | 75301,772 | 54489,588 |
| R1 [%] | 0,577 | 0,043 | 0,606 | 0,031 | 0,044 | 0,045 | 0,035 | 0,034 | 0,405 | 0,563 |
| R2 [%] | 43,201 | 0,723 | 44,061 | 0,691 | 0,680 | 0,763 | 0,746 | 0,657 | 29,003 | 39,469 |
| R3 [%] | 56,222 | 99,235 | 55,333 | 99,279 | 99,277 | 99,192 | 99,219 | 99,309 | 70,592 | 59,968 |

Tabuľka 2A: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 25% MCC tableta č.1 – 10

| 75% AA + 25% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| parameter | tableta č.1 | tableta č.2 | tableta č.3 | tableta č.4 | tableta č.5 | tableta č.6 | tableta č.7 | tableta č.8 | tableta č.9 | tableta č.10 |
| a1 [bezr.] | 0,171 | 0,192 | 0,212 | 0,218 | 0,215 | 0,207 | 0,211 | 0,212 | 0,233 | 0,195 |
| a2 [bezr.] | 0,246 | 0,245 | 0,248 | 0,255 | 0,251 | 0,250 | 0,246 | 0,244 | 0,250 | 0,248 |
| a3 [bezr.] | 0,583 | 0,564 | 0,541 | 0,527 | 0,534 | 0,543 | 0,543 | 0,544 | 0,517 | 0,557 |
| y0 [bezr.] | 0,058 | 0,065 | 0,077 | 0,075 | 0,076 | 0,064 | 0,070 | 0,071 | 0,081 | 0,070 |
| 1/t1 [MPa-1] | 1,128 | 1,493 | 1,905 | 2,004 | 1,955 | 1,776 | 1,817 | 1,858 | 2,098 | 1,516 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,084 | 0,092 | 0,105 | 0,107 | 0,106 | 0,102 | 0,100 | 0,100 | 0,108 | 0,095 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,004 | 0,004 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,004 | 0,004 | 0,004 | 0,005 | 0,004 |
| pH1 [MPa] | 0,614 | 0,494 | 0,364 | 0,346 | 0,355 | 0,397 | 0,381 | 0,373 | 0,330 | 0,457 |
| pH2 [MPa] | 8,218 | 7,560 | 6,632 | 6,476 | 6,554 | 6,838 | 6,937 | 6,903 | 6,438 | 7,307 |
| pH3 [MPa] | 164,449 | 159,282 | 147,377 | 151,270 | 149,323 | 154,929 | 154,858 | 154,114 | 145,770 | 156,713 |
| E [MJ/m3] | 99810,523 | 96032,104 | 88025,677 | 89287,695 | 88656,686 | 91273,060 | 92741,478 | 92253,685 | 87533,463 | 94243,887 |
| E1 [MJ/m3] | 107,229 | 96,240 | 83,388 | 82,765 | 83,077 | 86,382 | 87,109 | 85,250 | 87,291 | 94,400 |
| E2 [MJ/m3] | 2056,310 | 1933,906 | 1775,468 | 1813,301 | 1794,384 | 1816,722 | 1840,878 | 1811,502 | 1830,140 | 1918,468 |
| E3 [MJ/m3] | 97646,984 | 94001,958 | 86166,821 | 87391,630 | 86779,225 | 89369,956 | 90813,490 | 90356,932 | 85616,032 | 92231,020 |
| R1 [%] | 0,107 | 0,100 | 0,095 | 0,093 | 0,094 | 0,095 | 0,094 | 0,092 | 0,100 | 0,100 |
| R2 [%] | 2,060 | 2,012 | 2,017 | 2,031 | 2,024 | 1,991 | 1,985 | 1,964 | 2,091 | 2,036 |
| R3 [%] | 97,832 | 97,888 | 97,888 | 97,876 | 97,882 | 97,914 | 97,921 | 97,944 | 97,809 | 97,864 |

Tabuľka 2B: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 25% MCC tableta č.11 – 20

| 75% AA + 25% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| parameter | tableta č.11 | tableta č.12 | tableta č.13 | tableta č.14 | tableta č.15 | tableta č.16 | tableta č.17 | tableta č.18 | tableta č.19 | tableta č.20 |
| a1 [bezr.] | 0,195 | 0,211 | 0,178 | 0,181 | 0,177 | 0,196 | 0,194 | 0,211 | 0,231 | 0,211 |
| a2 [bezr.] | 0,245 | 0,250 | 0,241 | 0,249 | 0,251 | 0,250 | 0,249 | 0,251 | 0,245 | 0,250 |
| a3 [bezr.] | 0,559 | 0,539 | 0,581 | 0,569 | 0,572 | 0,554 | 0,557 | 0,539 | 0,525 | 0,539 |
| y0 [bezr.] | 0,053 | 0,079 | 0,052 | 0,067 | 0,061 | 0,072 | 0,079 | 0,076 | 0,084 | 0,078 |
| 1/t1 [MPa-1] | 1,548 | 1,926 | 1,076 | 1,426 | 1,225 | 1,587 | 1,557 | 1,748 | 2,392 | 1,837 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,096 | 0,107 | 0,085 | 0,092 | 0,088 | 0,097 | 0,097 | 0,102 | 0,112 | 0,105 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,004 | 0,005 | 0,004 | 0,004 | 0,004 | 0,004 | 0,005 | 0,005 | 0,005 | 0,005 |
| pH1 [MPa] | 0,448 | 0,360 | 0,644 | 0,486 | 0,566 | 0,441 | 0,445 | 0,397 | 0,290 | 0,378 |
| pH2 [MPa] | 7,200 | 6,459 | 8,199 | 7,547 | 7,862 | 7,162 | 7,138 | 6,778 | 6,186 | 6,619 |
| pH3 [MPa] | 158,587 | 148,826 | 169,145 | 158,667 | 161,937 | 155,333 | 150,324 | 151,999 | 141,595 | 150,413 |
| E [MJ/m3] | 93258,426 | 89728,827 | 102299,728 | 96094,213 | 98339,689 | 93733,314 | 91853,615 | 91372,415 | 84972,855 | 90550,621 |
| E1 [MJ/m3] | 90,000 | 83,262 | 116,903 | 91,667 | 103,796 | 91,523 | 92,844 | 91,378 | 74,819 | 87,320 |
| E2 [MJ/m3] | 1820,144 | 1769,535 | 2015,521 | 1957,761 | 2046,438 | 1906,490 | 1908,561 | 1855,220 | 1695,049 | 1812,378 |
| E3 [MJ/m3] | 91348,282 | 87876,030 | 100167,304 | 94044,786 | 96189,455 | 91735,301 | 89852,210 | 89425,817 | 83202,987 | 88650,923 |
| R1 [%] | 0,097 | 0,093 | 0,114 | 0,095 | 0,106 | 0,098 | 0,101 | 0,100 | 0,088 | 0,096 |
| R2 [%] | 1,952 | 1,972 | 1,970 | 2,037 | 2,081 | 2,034 | 2,078 | 2,030 | 1,995 | 2,001 |
| R3 [%] | 97,952 | 97,935 | 97,916 | 97,867 | 97,813 | 97,868 | 97,821 | 97,870 | 97,917 | 97,902 |

Tabuľka 3A: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 50% MCC tableta č.1 – 10

| 50% AA + 50% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| parameter | tableta č.1 | tableta č.2 | tableta č.3 | tableta č.4 | tableta č.5 | tableta č.6 | tableta č.7 | tableta č.8 | tableta č.9 | tableta č.10 |
| a1 [bezr.] | 0,257 | 0,267 | 0,228 | 0,244 | 0,234 | 0,245 | 0,248 | 0,257 | 0,231 | 0,248 |
| a2 [bezr.] | 0,287 | 0,281 | 0,287 | 0,283 | 0,284 | 0,283 | 0,285 | 0,285 | 0,283 | 0,281 |
| a3 [bezr.] | 0,457 | 0,452 | 0,485 | 0,473 | 0,482 | 0,472 | 0,467 | 0,459 | 0,486 | 0,471 |
| y0 [bezr.] | 0,101 | 0,105 | 0,094 | 0,104 | 0,094 | 0,099 | 0,098 | 0,099 | 0,092 | 0,096 |
| 1/t1 [MPa-1] | 2,166 | 2,447 | 1,643 | 2,044 | 1,670 | 1,915 | 1,960 | 1,985 | 1,452 | 1,918 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,107 | 0,114 | 0,097 | 0,104 | 0,098 | 0,102 | 0,105 | 0,104 | 0,093 | 0,101 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 |
| pH1 [MPa] | 0,320 | 0,283 | 0,422 | 0,339 | 0,415 | 0,364 | 0,354 | 0,349 | 0,477 | 0,361 |
| pH2 [MPa] | 6,490 | 6,064 | 7,123 | 6,646 | 7,097 | 6,803 | 6,611 | 6,660 | 7,490 | 6,832 |
| pH3 [MPa] | 116,955 | 112,360 | 123,955 | 119,787 | 124,277 | 120,695 | 117,824 | 116,796 | 125,808 | 119,243 |
| E [MJ/m3] | 74682,405 | 72413,179 | 79715,266 | 77909,011 | 80183,684 | 78272,941 | 76309,154 | 74535,245 | 81399,510 | 77637,916 |
| E1 [MJ/m3] | 110,736 | 103,968 | 123,018 | 109,972 | 125,257 | 118,373 | 117,389 | 120,184 | 141,372 | 119,707 |
| E2 [MJ/m3] | 2509,303 | 2345,570 | 2614,715 | 2500,313 | 2603,383 | 2554,913 | 2527,017 | 2545,640 | 2720,543 | 2563,080 |
| E3 [MJ/m3] | 72062,367 | 69963,641 | 76977,533 | 75298,725 | 77455,044 | 75599,655 | 73664,748 | 71869,422 | 78537,595 | 74955,129 |
| R1 [%] | 0,148 | 0,144 | 0,154 | 0,141 | 0,156 | 0,151 | 0,154 | 0,161 | 0,174 | 0,154 |
| R2 [%] | 3,360 | 3,239 | 3,280 | 3,209 | 3,247 | 3,264 | 3,312 | 3,415 | 3,342 | 3,301 |
| R3 [%] | 96,492 | 96,617 | 96,566 | 96,650 | 96,597 | 96,585 | 96,535 | 96,423 | 96,484 | 96,544 |

Tabuľka 3B: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 50% MCC tableta č.11 – 20

| 50% AA + 50% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| parameter | tableta č.11 | tableta č.12 | tableta č.13 | tableta č.14 | tableta č.15 | tableta č.16 | tableta č.17 | tableta č.18 | tableta č.19 | tableta č.20 |
| a1 [bezr.] | 0,246 | 0,252 | 0,236 | 0,246 | 0,255 | 0,257 | 0,241 | 0,257 | 0,246 | 0,246 |
| a2 [bezr.] | 0,283 | 0,285 | 0,277 | 0,283 | 0,284 | 0,284 | 0,289 | 0,284 | 0,283 | 0,284 |
| a3 [bezr.] | 0,471 | 0,463 | 0,487 | 0,471 | 0,461 | 0,459 | 0,470 | 0,459 | 0,471 | 0,471 |
| y0 [bezr.] | 0,094 | 0,105 | 0,077 | 0,094 | 0,102 | 0,099 | 0,096 | 0,099 | 0,094 | 0,094 |
| 1/t1 [MPa-1] | 1,786 | 2,126 | 1,767 | 1,786 | 2,154 | 2,182 | 1,790 | 2,182 | 1,786 | 1,823 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,100 | 0,105 | 0,099 | 0,100 | 0,106 | 0,107 | 0,099 | 0,107 | 0,100 | 0,101 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,006 | 0,006 | 0,005 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 |
| pH1 [MPa] | 0,388 | 0,326 | 0,392 | 0,388 | 0,322 | 0,318 | 0,387 | 0,318 | 0,388 | 0,380 |
| pH2 [MPa] | 6,960 | 6,580 | 6,981 | 6,960 | 6,532 | 6,484 | 6,974 | 6,484 | 6,960 | 6,884 |
| pH3 [MPa] | 121,603 | 118,603 | 126,969 | 121,603 | 117,518 | 116,433 | 121,807 | 116,433 | 121,603 | 121,596 |
| E [MJ/m3] | 78636,871 | 76708,051 | 79001,814 | 78636,871 | 75856,577 | 75005,104 | 78385,182 | 75005,104 | 78636,871 | 78426,697 |
| E1 [MJ/m3] | 126,774 | 110,777 | 114,569 | 126,774 | 110,826 | 110,874 | 123,013 | 110,874 | 126,774 | 123,664 |
| E2 [MJ/m3] | 2609,513 | 2527,932 | 2397,018 | 2609,513 | 2510,807 | 2493,682 | 2664,343 | 2493,682 | 2609,513 | 2582,425 |
| E3 [MJ/m3] | 75900,584 | 74069,341 | 76490,227 | 75900,584 | 73234,945 | 72400,548 | 75597,826 | 72400,548 | 75900,584 | 75720,609 |
| R1 [%] | 0,161 | 0,144 | 0,145 | 0,161 | 0,146 | 0,148 | 0,157 | 0,148 | 0,161 | 0,158 |
| R2 [%] | 3,318 | 3,296 | 3,034 | 3,318 | 3,310 | 3,325 | 3,399 | 3,325 | 3,318 | 3,293 |
| R3 [%] | 96,520 | 96,560 | 96,821 | 96,520 | 96,544 | 96,527 | 96,444 | 96,527 | 96,520 | 96,550 |

Tabuľka 4A: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 75% MCC tableta č.1 – 10

| 25% AA + 75% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| parameter | tableta č.1 | tableta č.2 | tableta č.3 | tableta č.4 | tableta č.5 | tableta č.6 | tableta č.7 | tableta č.8 | tableta č.9 | tableta č.10 |
| a1 [bezr.] | 0,245 | 0,268 | 0,246 | 0,257 | 0,251 | 0,253 | 0,234 | 0,258 | 0,269 | 0,247 |
| a2 [bezr.] | 0,329 | 0,312 | 0,318 | 0,315 | 0,320 | 0,310 | 0,314 | 0,313 | 0,309 | 0,314 |
| a3 [bezr.] | 0,426 | 0,420 | 0,436 | 0,428 | 0,429 | 0,437 | 0,452 | 0,429 | 0,422 | 0,438 |
| y0 [bezr.] | 0,104 | 0,102 | 0,101 | 0,103 | 0,102 | 0,100 | 0,101 | 0,104 | 0,103 | 0,101 |
| 1/t1 [MPa-1] | 1,681 | 2,311 | 1,793 | 1,786 | 1,840 | 1,809 | 1,350 | 1,867 | 2,123 | 1,853 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,097 | 0,111 | 0,099 | 0,100 | 0,100 | 0,100 | 0,092 | 0,103 | 0,106 | 0,101 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,007 | 0,007 | 0,006 | 0,007 | 0,007 | 0,006 | 0,006 | 0,007 | 0,007 | 0,007 |
| pH1 [MPa] | 0,412 | 0,300 | 0,387 | 0,388 | 0,377 | 0,383 | 0,513 | 0,371 | 0,327 | 0,374 |
| pH2 [MPa] | 7,124 | 6,247 | 7,002 | 6,920 | 6,913 | 6,938 | 7,525 | 6,705 | 6,529 | 6,866 |
| pH3 [MPa] | 105,900 | 101,778 | 107,258 | 104,886 | 106,004 | 106,837 | 110,394 | 102,991 | 102,572 | 105,639 |
| E [MJ/m3] | 70168,235 | 68851,690 | 72729,962 | 71535,659 | 71294,547 | 72504,900 | 75335,986 | 70863,172 | 69994,909 | 72055,926 |
| E1 [MJ/m3] | 148,954 | 123,768 | 141,332 | 151,143 | 140,927 | 143,859 | 172,491 | 146,582 | 135,377 | 137,427 |
| E2 [MJ/m3] | 3458,516 | 2991,843 | 3301,877 | 3300,387 | 3299,875 | 3192,364 | 3397,559 | 3212,810 | 3115,815 | 3205,936 |
| E3 [MJ/m3] | 66560,765 | 65736,079 | 69286,753 | 68084,129 | 67853,745 | 69168,677 | 71765,936 | 67503,781 | 66743,717 | 68712,564 |
| R1 [%] | 0,212 | 0,180 | 0,194 | 0,211 | 0,198 | 0,198 | 0,229 | 0,207 | 0,193 | 0,191 |
| R2 [%] | 4,929 | 4,345 | 4,540 | 4,614 | 4,630 | 4,403 | 4,510 | 4,534 | 4,451 | 4,449 |
| R3 [%] | 94,859 | 95,475 | 95,266 | 95,175 | 95,172 | 95,399 | 95,261 | 95,259 | 95,355 | 95,360 |

Tabuľka 4B: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 75% MCC tableta č.11 – 20

| 25% AA + 75% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| parameter | tableta č.11 | tableta č.12 | tableta č.13 | tableta č.14 | tableta č.15 | tableta č.16 | tableta č.17 | tableta č.18 | tableta č.19 | tableta č.20 |
| a1 [bezr.] | 0,289 | 0,255 | 0,266 | 0,268 | 0,240 | 0,248 | 0,275 | 0,274 | 0,259 | 0,260 |
| a2 [bezr.] | 0,307 | 0,322 | 0,311 | 0,319 | 0,323 | 0,320 | 0,305 | 0,312 | 0,317 | 0,316 |
| a3 [bezr.] | 0,404 | 0,423 | 0,423 | 0,413 | 0,437 | 0,432 | 0,419 | 0,414 | 0,424 | 0,424 |
| y0 [bezr.] | 0,104 | 0,104 | 0,100 | 0,103 | 0,103 | 0,103 | 0,100 | 0,102 | 0,101 | 0,102 |
| 1/t1 [MPa-1] | 2,503 | 1,888 | 2,132 | 2,013 | 1,709 | 1,676 | 2,301 | 2,284 | 1,990 | 2,034 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,113 | 0,102 | 0,106 | 0,104 | 0,096 | 0,097 | 0,107 | 0,105 | 0,102 | 0,103 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,006 | 0,006 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 |
| pH1 [MPa] | 0,277 | 0,367 | 0,325 | 0,344 | 0,406 | 0,413 | 0,301 | 0,303 | 0,348 | 0,341 |
| pH2 [MPa] | 6,108 | 6,824 | 6,528 | 6,642 | 7,249 | 7,142 | 6,484 | 6,580 | 6,796 | 6,706 |
| pH3 [MPa] | 99,352 | 104,750 | 103,709 | 102,915 | 109,709 | 108,514 | 105,322 | 102,830 | 105,025 | 104,315 |
| E [MJ/m3] | 67205,937 | 69859,132 | 70560,037 | 68688,227 | 74363,574 | 73534,387 | 70465,965 | 69006,130 | 70977,666 | 70659,051 |
| E1 [MJ/m3] | 127,884 | 140,522 | 132,978 | 141,997 | 143,972 | 152,903 | 126,336 | 128,506 | 136,866 | 134,737 |
| E2 [MJ/m3] | 2991,094 | 3297,872 | 3113,657 | 3259,414 | 3454,541 | 3416,814 | 3016,769 | 3167,036 | 3268,039 | 3218,801 |
| E3 [MJ/m3] | 64086,960 | 66420,737 | 67313,402 | 65286,816 | 70765,061 | 69964,671 | 67322,861 | 65710,588 | 67572,761 | 67305,513 |
| R1 [%] | 0,190 | 0,201 | 0,188 | 0,207 | 0,194 | 0,208 | 0,179 | 0,186 | 0,193 | 0,191 |
| R2 [%] | 4,451 | 4,721 | 4,413 | 4,745 | 4,645 | 4,647 | 4,281 | 4,589 | 4,604 | 4,555 |
| R3 [%] | 95,359 | 95,078 | 95,399 | 95,048 | 95,161 | 95,146 | 95,540 | 95,224 | 95,203 | 95,254 |

Tabuľka 5A: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 100% MCC tableta č.1 – 10

| 0% AA + 100% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| parameter | tableta č.1 | tableta č.2 | tableta č.3 | tableta č.4 | tableta č.5 | tableta č.6 | tableta č.7 | tableta č.8 | tableta č.9 | tableta č.10 |
| a1 [bezr.] | 0,250 | 0,235 | 0,242 | 0,248 | 0,266 | 0,269 | 0,257 | 0,242 | 0,270 | 0,235 |
| a2 [bezr.] | 0,357 | 0,353 | 0,351 | 0,352 | 0,345 | 0,342 | 0,347 | 0,351 | 0,341 | 0,349 |
| a3 [bezr.] | 0,393 | 0,412 | 0,407 | 0,400 | 0,390 | 0,389 | 0,397 | 0,407 | 0,388 | 0,416 |
| y0 [bezr.] | 0,104 | 0,096 | 0,098 | 0,102 | 0,105 | 0,103 | 0,101 | 0,102 | 0,104 | 0,096 |
| 1/t1 [MPa-1] | 1,586 | 1,054 | 1,153 | 1,428 | 1,940 | 1,827 | 1,534 | 1,332 | 1,928 | 0,964 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,092 | 0,080 | 0,085 | 0,090 | 0,103 | 0,100 | 0,094 | 0,090 | 0,104 | 0,078 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,008 | 0,008 | 0,007 | 0,007 | 0,008 | 0,007 |
| pH1 [MPa] | 0,437 | 0,658 | 0,601 | 0,485 | 0,357 | 0,379 | 0,452 | 0,520 | 0,360 | 0,719 |
| pH2 [MPa] | 7,500 | 8,706 | 8,142 | 7,742 | 6,739 | 6,921 | 7,407 | 7,664 | 6,674 | 8,830 |
| pH3 [MPa] | 93,523 | 104,199 | 100,822 | 96,731 | 89,722 | 91,307 | 95,288 | 96,786 | 90,281 | 106,400 |
| E [MJ/m3] | 65273,662 | 72647,983 | 70295,133 | 68101,520 | 63728,624 | 64770,167 | 67143,727 | 68235,517 | 64213,450 | 74110,503 |
| E1 [MJ/m3] | 180,484 | 243,788 | 232,539 | 197,122 | 161,684 | 174,114 | 192,096 | 203,948 | 166,729 | 263,060 |
| E2 [MJ/m3] | 4419,052 | 4842,320 | 4556,434 | 4464,835 | 3956,838 | 4038,526 | 4254,894 | 4356,856 | 3904,216 | 4805,057 |
| E3 [MJ/m3] | 60674,126 | 67561,876 | 65506,160 | 63439,563 | 59610,102 | 60557,527 | 62696,737 | 63674,713 | 60142,504 | 69042,385 |
| R1 [%] | 0,277 | 0,336 | 0,331 | 0,289 | 0,254 | 0,269 | 0,286 | 0,299 | 0,260 | 0,355 |
| R2 [%] | 6,770 | 6,665 | 6,482 | 6,556 | 6,209 | 6,235 | 6,337 | 6,385 | 6,080 | 6,484 |
| R3 [%] | 92,953 | 92,999 | 93,187 | 93,154 | 93,537 | 93,496 | 93,377 | 93,316 | 93,660 | 93,161 |

Tabuľka 5B: Parametry lisovacej rovnice s obsahom 100% MCC tableta č.11 – 20

| 0% AA + 100% MCC | | | | | | | | | | |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| parameter | tableta č.11 | tableta č.12 | tableta č.13 | tableta č.14 | tableta č.15 | tableta č.16 | tableta č.17 | tableta č.18 | tableta č.19 | tableta č.20 |
| a1 [bezr.] | 0,264 | 0,239 | 0,256 | 0,266 | 0,285 | 0,238 | 0,239 | 0,247 | 0,258 | 0,244 |
| a2 [bezr.] | 0,343 | 0,356 | 0,345 | 0,346 | 0,337 | 0,355 | 0,356 | 0,353 | 0,349 | 0,351 |
| a3 [bezr.] | 0,393 | 0,405 | 0,398 | 0,387 | 0,378 | 0,407 | 0,405 | 0,400 | 0,393 | 0,405 |
| y0 [bezr.] | 0,104 | 0,100 | 0,102 | 0,105 | 0,103 | 0,099 | 0,100 | 0,101 | 0,102 | 0,099 |
| 1/t1 [MPa-1] | 1,820 | 1,276 | 1,546 | 1,940 | 2,285 | 1,205 | 1,276 | 1,499 | 1,622 | 1,222 |
| 1/t2 [MPa-1] | 0,101 | 0,087 | 0,094 | 0,100 | 0,106 | 0,084 | 0,087 | 0,092 | 0,095 | 0,085 |
| 1/t3 [MPa-1] | 0,008 | 0,007 | 0,007 | 0,008 | 0,008 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 |
| pH1 [MPa] | 0,381 | 0,543 | 0,448 | 0,357 | 0,303 | 0,575 | 0,543 | 0,462 | 0,427 | 0,567 |
| pH2 [MPa] | 6,835 | 8,008 | 7,351 | 6,925 | 6,522 | 8,238 | 8,008 | 7,515 | 7,316 | 8,154 |
| pH3 [MPa] | 90,882 | 98,005 | 94,976 | 88,619 | 87,119 | 100,157 | 98,005 | 95,350 | 93,045 | 100,142 |
| E [MJ/m3] | 64457,316 | 68809,975 | 67258,592 | 62782,842 | 61925,446 | 70008,871 | 68809,975 | 67156,294 | 65840,280 | 70332,701 |
| E1 [MJ/m3] | 170,327 | 209,603 | 191,066 | 162,455 | 151,801 | 219,396 | 209,603 | 187,969 | 185,055 | 223,281 |
| E2 [MJ/m3] | 3963,862 | 4601,457 | 4221,424 | 4094,168 | 3868,342 | 4677,086 | 4601,457 | 4358,876 | 4276,854 | 4626,168 |
| E3 [MJ/m3] | 60323,127 | 63998,916 | 62846,102 | 58526,218 | 57905,303 | 65112,390 | 63998,916 | 62609,449 | 61378,371 | 65483,252 |
| R1 [%] | 0,264 | 0,305 | 0,284 | 0,259 | 0,245 | 0,313 | 0,305 | 0,280 | 0,281 | 0,317 |
| R2 [%] | 6,150 | 6,687 | 6,276 | 6,521 | 6,247 | 6,681 | 6,687 | 6,491 | 6,496 | 6,578 |
| R3 [%] | 93,586 | 93,008 | 93,440 | 93,220 | 93,508 | 93,006 | 93,008 | 93,229 | 93,223 | 93,105 |

Tabuľka 6A: Priemery hodnôt parametrov lisovacej rovnice

| c MCC | ø a1 | s a1 | ø a2 | s a2 | ø a3 | s a3 | ø y0 | s y0 | ø 1/t1 | s 1/t1 |
|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|--------|
| [%] | [bezr.] | | [bezr.] | | [bezr.] | | [bezr.] | | [MPa-1] | |
| 0 | 0,207 | 0,072 | 0,263 | 0,103 | 0,530 | 0,174 | 0,029 | 0,091 | 0,866 | 0,723 |
| 25 | 0,254 | 0,096 | 0,255 | 0,030 | 0,490 | 0,108 | 0,090 | 0,040 | 1,647 | 1,287 |
| 50 | 0,264 | 0,066 | 0,283 | 0,005 | 0,453 | 0,063 | 0,103 | 0,023 | 1,752 | 0,623 |
| 75 | 0,256 | 0,017 | 0,315 | 0,006 | 0,429 | 0,014 | 0,102 | 0,002 | 1,902 | 0,355 |
| 100 | 0,260 | 0,035 | 0,346 | 0,012 | 0,393 | 0,023 | 0,106 | 0,020 | 1,488 | 0,403 |

Tabuľka 6B: Priemery hodnôt parametrov lisovacej rovnice

| c MCC | ø 1/t2 | s 1/t2 | ø 1/t3 | s 1/t3 | ø pH1 | s pH1 | ø pH2 | s pH2 | ø pH3 | s pH3 |
|-------|---------|--------|---------|--------|-------|-------|--------|--------|---------|--------|
| [%] | [MPa-1] | | [MPa-1] | | [MPa] | | [MPa] | | [MPa] | |
| 0 | 0,050 | 0,048 | 0,003 | 0,001 | 1,481 | 0,989 | 72,674 | 68,031 | 208,806 | 42,406 |
| 25 | 0,083 | 0,041 | 0,005 | 0,001 | 0,755 | 0,718 | 24,009 | 35,086 | 140,923 | 25,715 |
| 50 | 0,093 | 0,030 | 0,006 | 0,001 | 0,533 | 0,471 | 13,385 | 20,063 | 115,829 | 16,816 |
| 75 | 0,101 | 0,008 | 0,007 | 0,000 | 0,381 | 0,100 | 6,893 | 0,588 | 105,844 | 4,689 |
| 100 | 0,089 | 0,018 | 0,008 | 0,003 | 0,510 | 0,189 | 9,046 | 6,786 | 92,556 | 13,884 |

Tabuľka 6C: Priemery hodnôt parametrov lisovacej rovnice

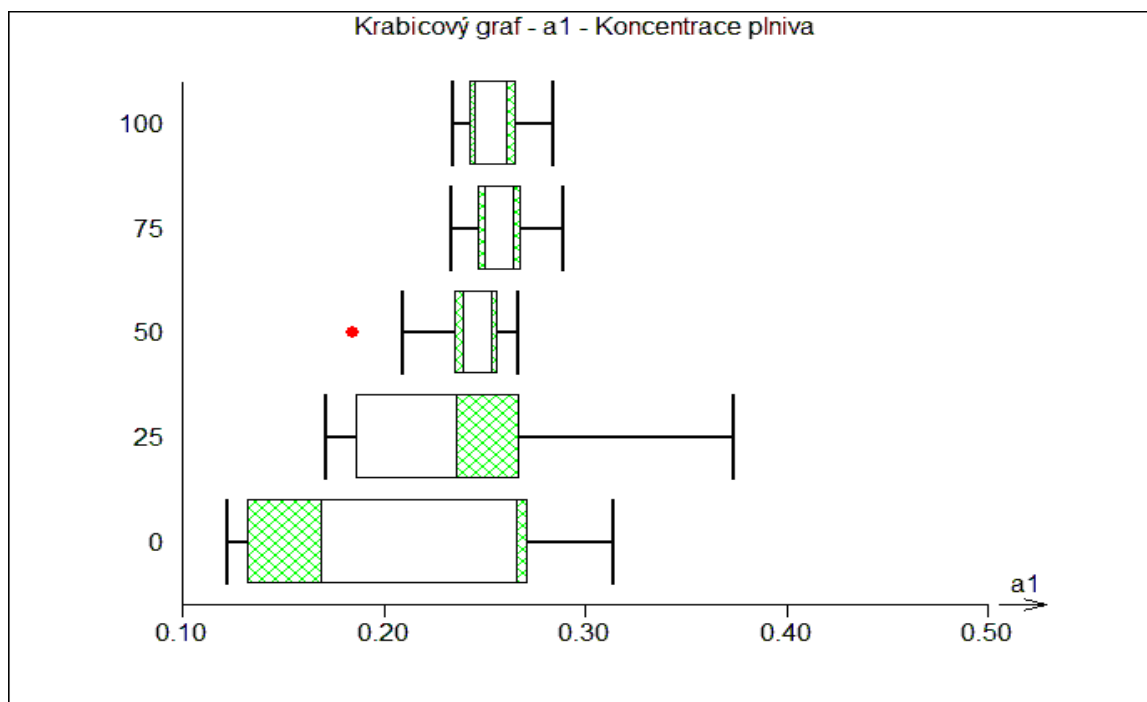
| c MCC | ø E | s E | ø E1 | s E1 | ø E2 | s E2 | ø E3 | s E3 |
|-------|------------|-----------|---------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| [%] | [MJ/m3] | | [MJ/m3] | | [MJ/m3] | | [MJ/m3] | |
| 0 | 112357,329 | 24586,929 | 287,631 | 237,634 | 20188,647 | 20019,251 | 91881,052 | 43942,570 |
| 25 | 85549,195 | 13720,538 | 251,582 | 330,012 | 7493,356 | 11614,632 | 77804,256 | 24916,604 |
| 50 | 75361,541 | 8627,519 | 217,227 | 300,616 | 4929,544 | 7296,715 | 70214,769 | 15752,637 |
| 75 | 71630,890 | 3382,810 | 144,076 | 19,838 | 3266,636 | 213,826 | 68220,178 | 3181,419 |
| 100 | 65715,895 | 7437,188 | 222,584 | 124,170 | 5026,266 | 3123,895 | 60467,045 | 10354,256 |

Tabuľka 6D: Priemery hodnôt parametrov lisovacej rovnice

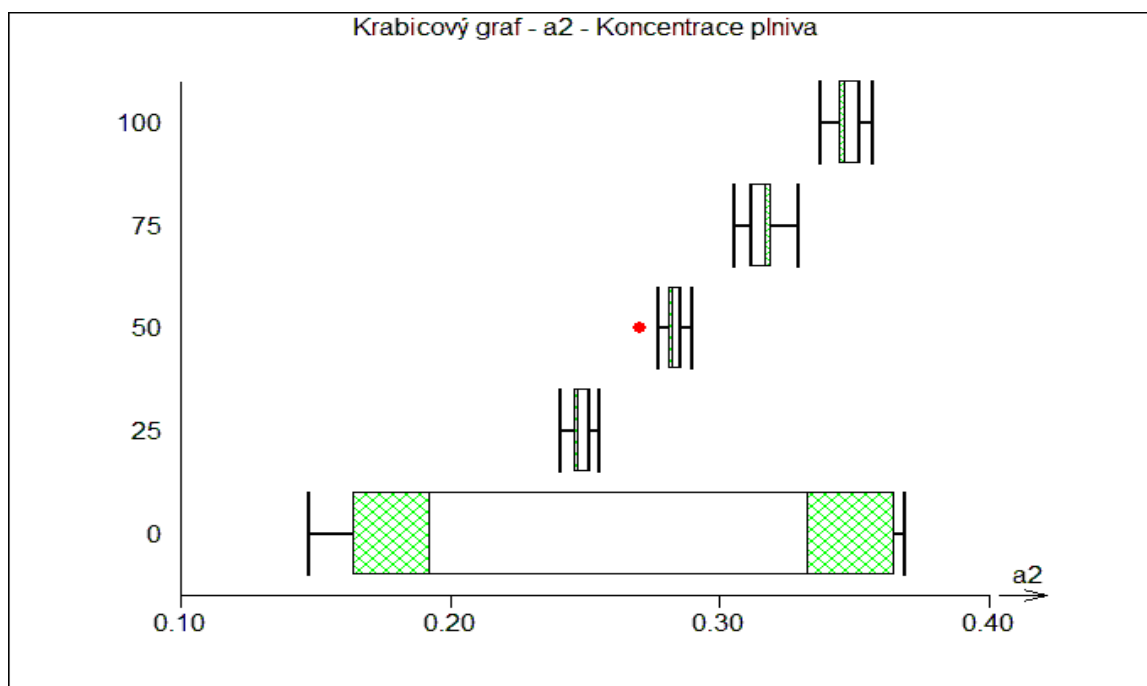
| c MCC | ø R1 | s R1 | ø R2 | s R2 | ø R3 | s R3 |
|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| [%] | [%] | | [%] | | [%] | |
| 0 | 0,310 | 0,278 | 22,368 | 22,611 | 77,322 | 22,888 |
| 25 | 0,369 | 0,554 | 11,375 | 19,227 | 88,255 | 19,781 |
| 50 | 0,346 | 0,592 | 7,932 | 14,301 | 91,723 | 14,892 |
| 75 | 0,201 | 0,018 | 4,559 | 0,156 | 95,241 | 0,167 |
| 100 | 0,374 | 0,378 | 8,566 | 9,518 | 91,060 | 9,895 |

4.3 Grafy

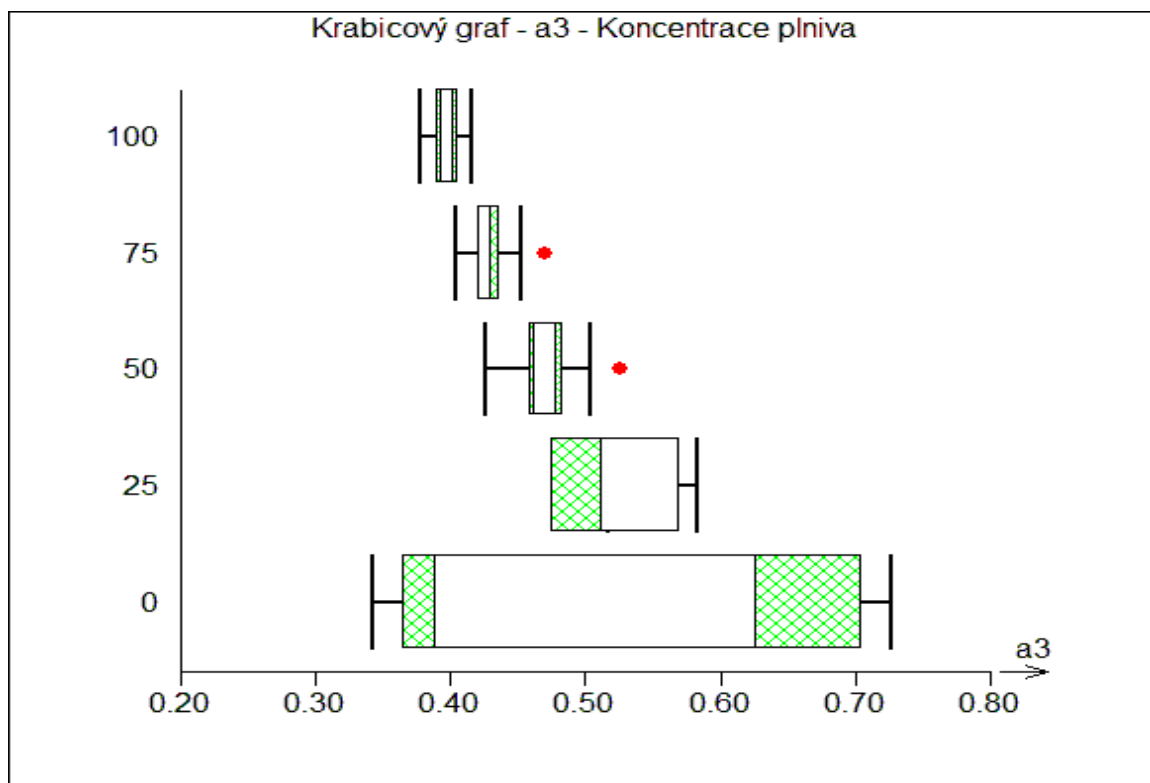
Graf č.1: Vplyv koncentrácie plniva na parameter a_1



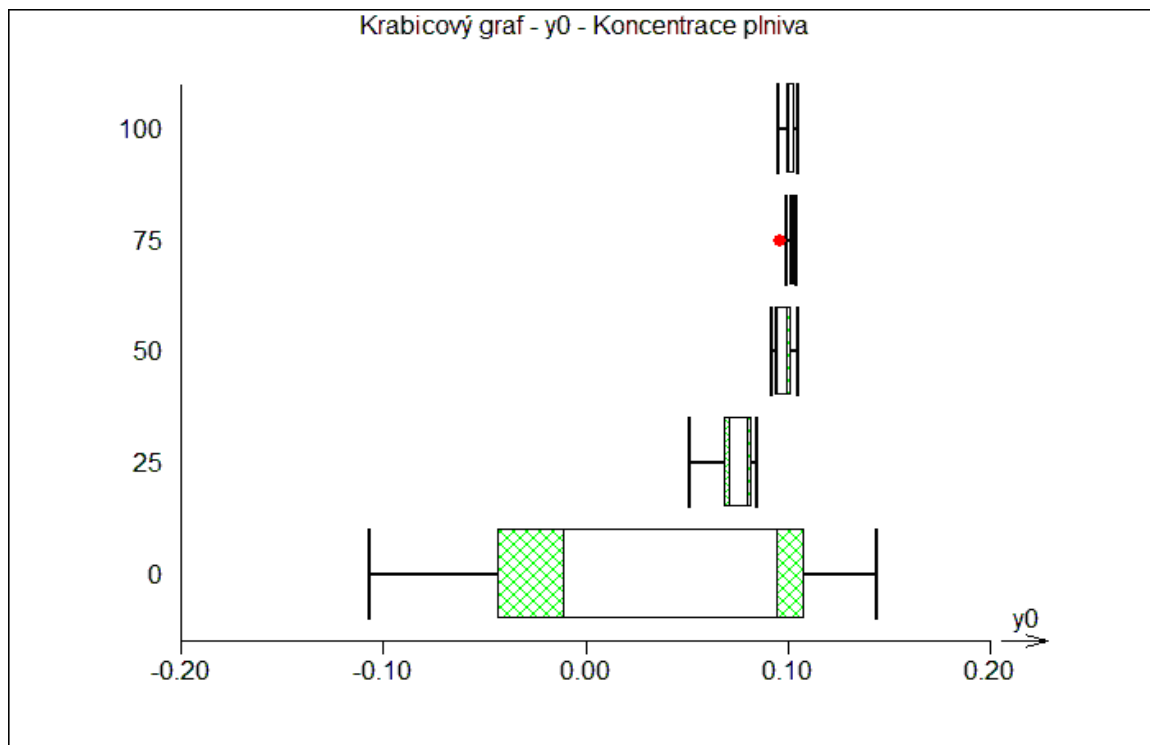
Graf č.2: Vplyv koncentrácie plniva na parameter a_2



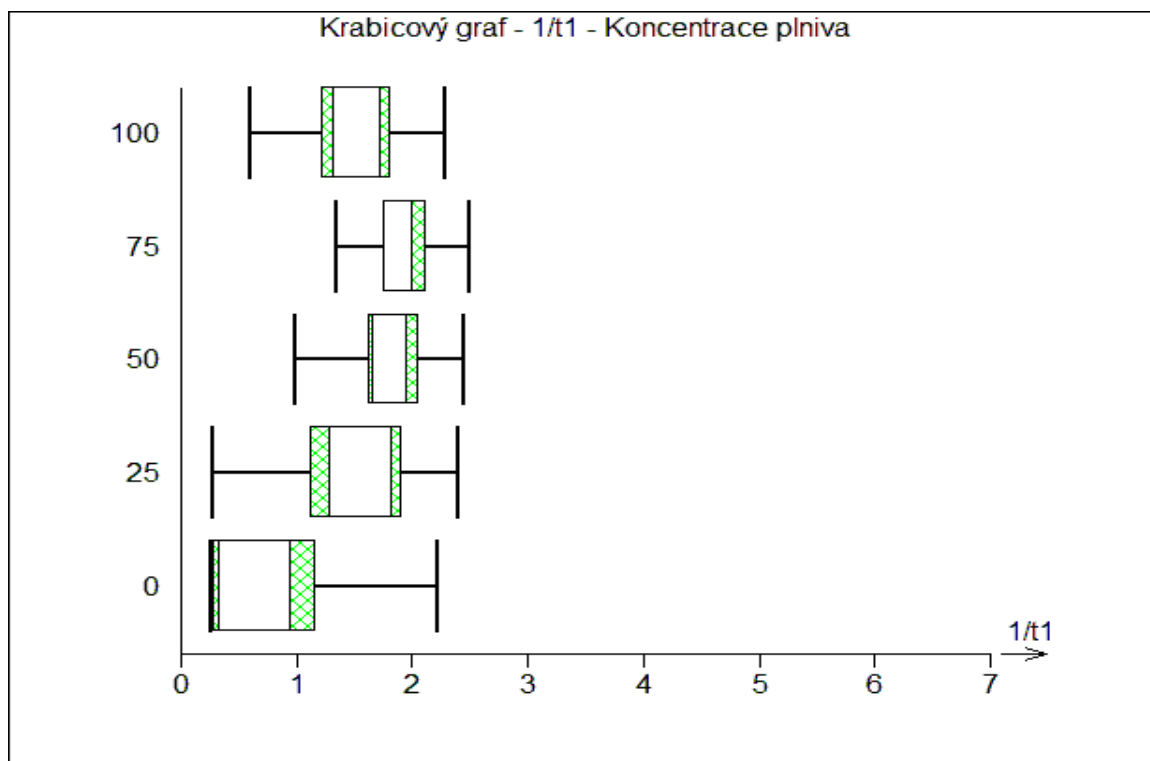
Graf č.3: Vplyv koncentrácie plniva na parameter a_3



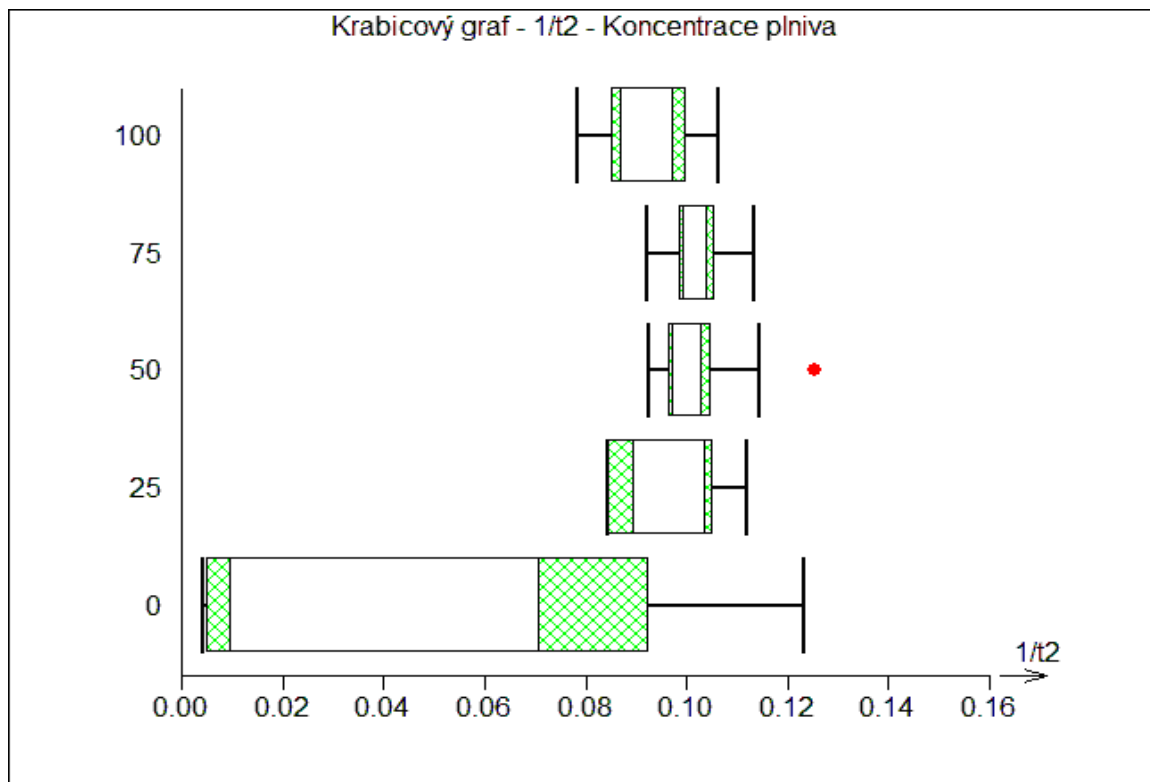
Graf č.4: Vplyv koncentrácie plniva na parameter y_0



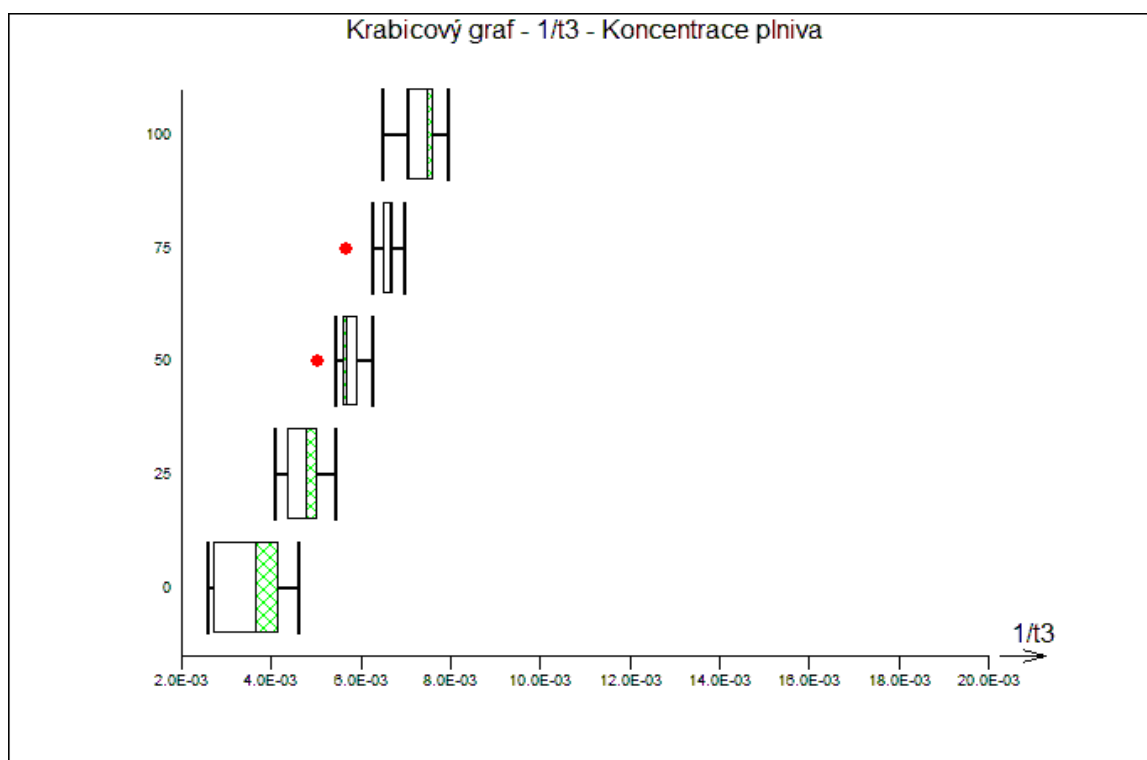
Graf č.5: Vplyv koncentrácie plniva na parameter $1/t_1$



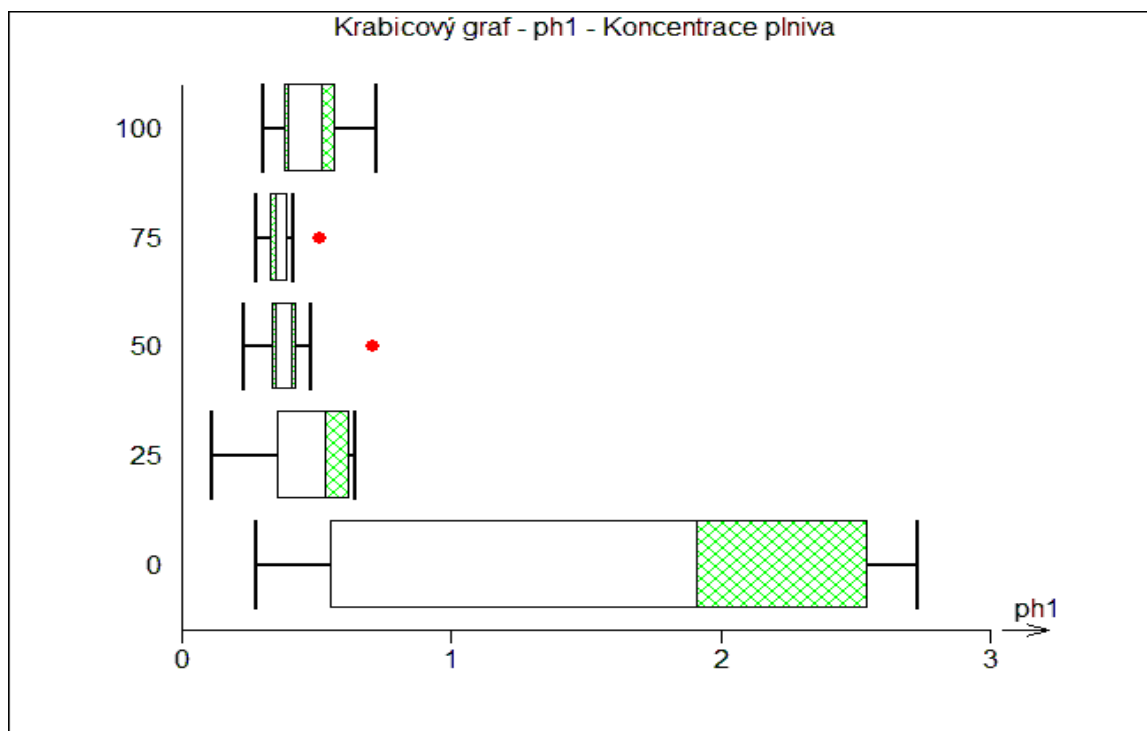
Graf č.6: Vplyv koncentrácie plniva na parameter $1/t_2$



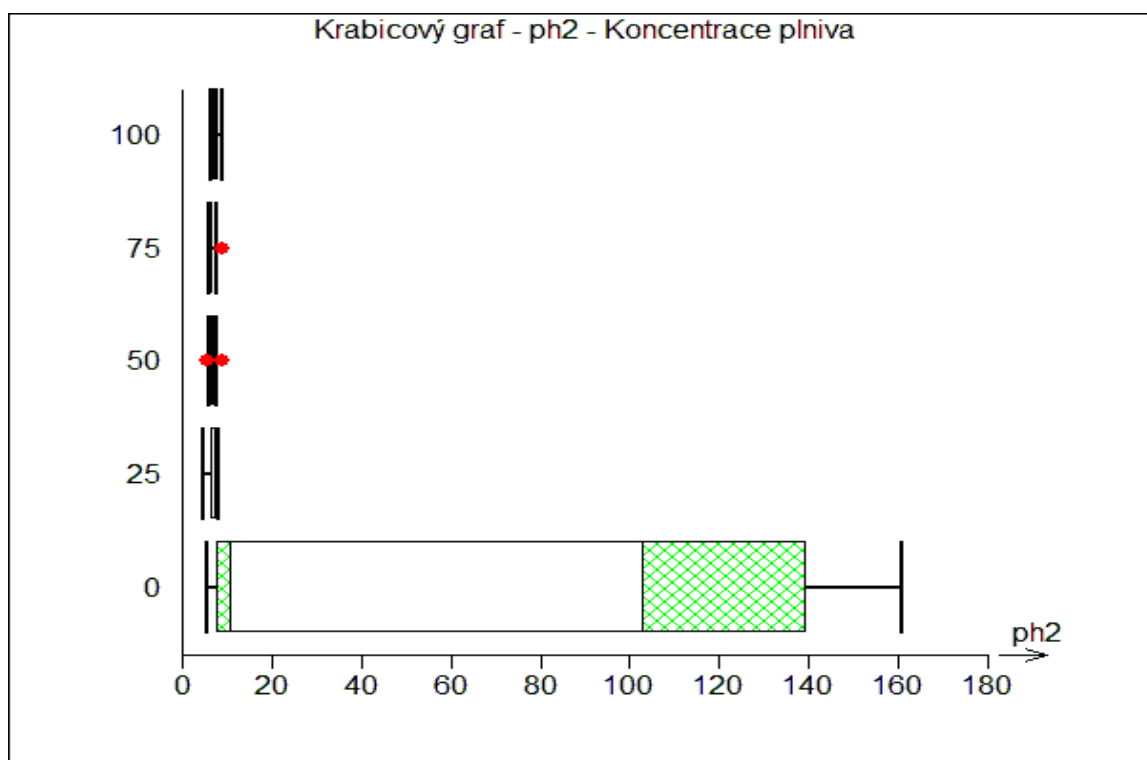
Graf č.7: Vplyv koncentrácie plniva na parameter $1/t_3$



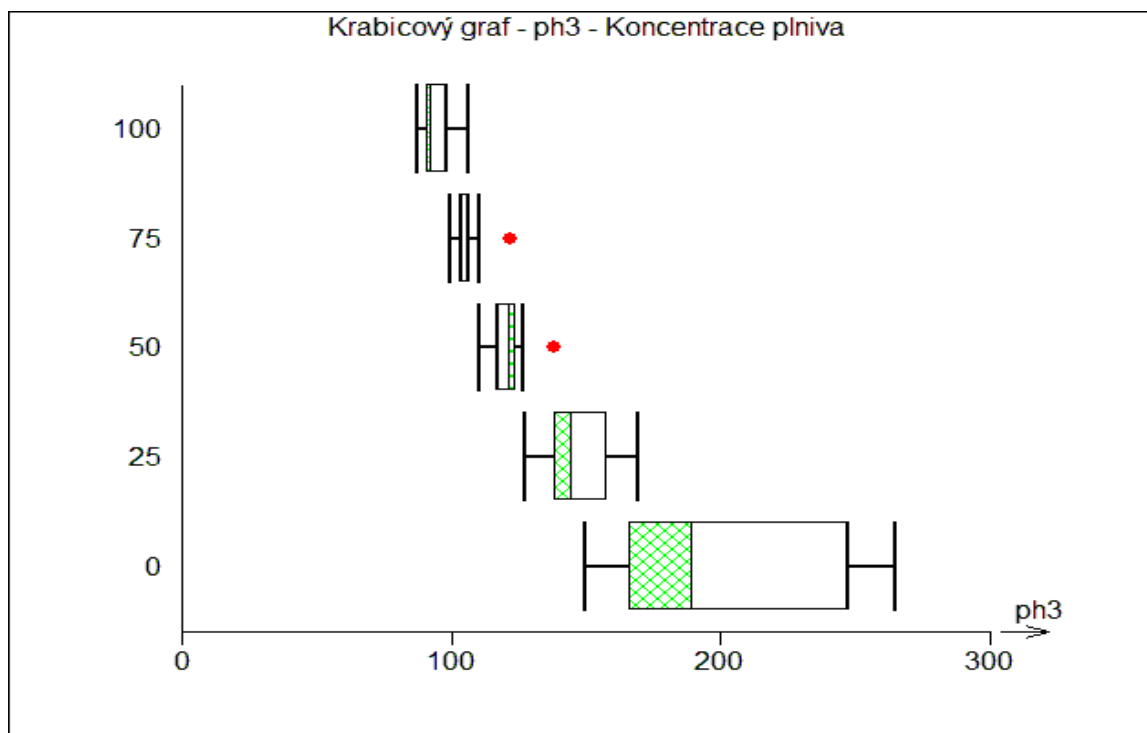
Graf č.8: Vplyv koncentrácie plniva na parameter pH1



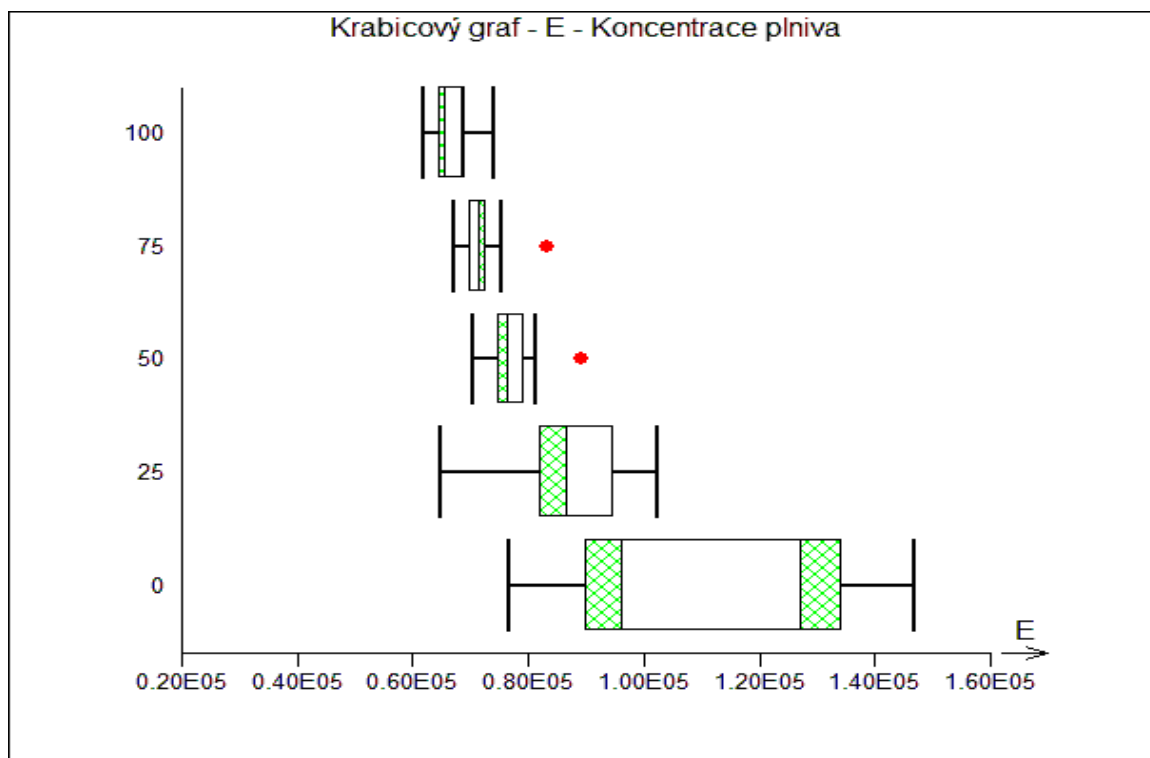
Graf č.9: Vplyv koncentrácie plniva na parameter pH2



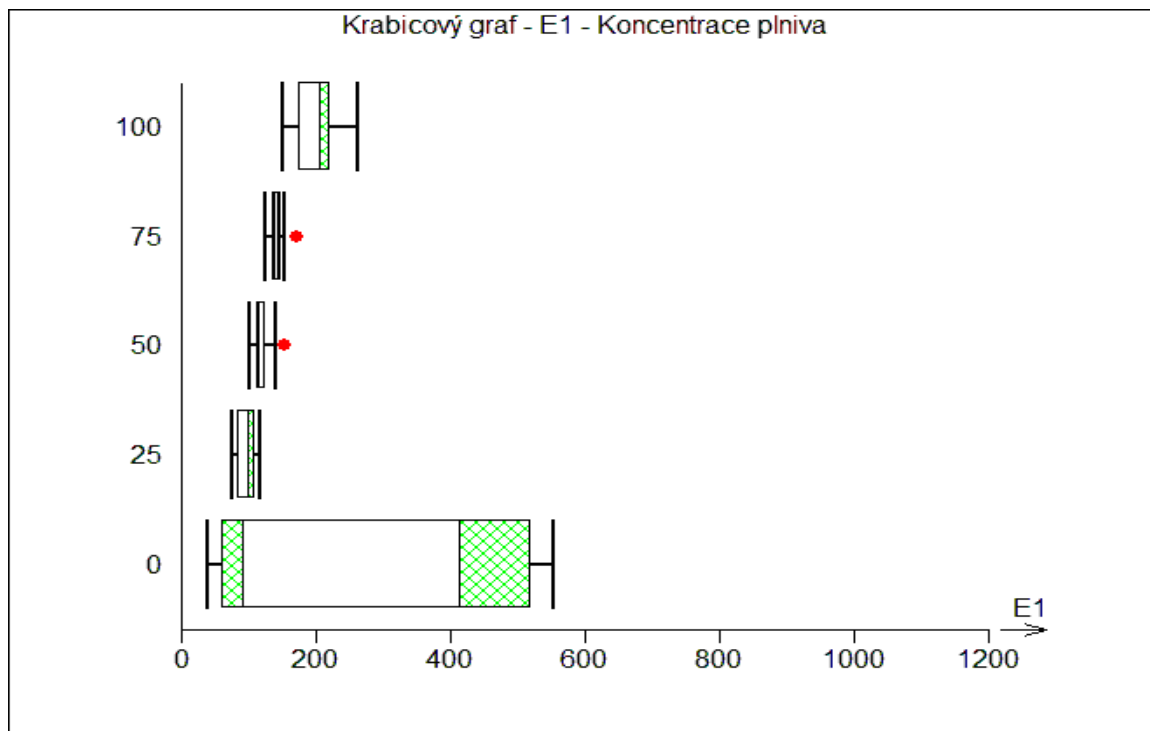
Graf č.10: Vplyv koncentrácie plniva na parameter pH3



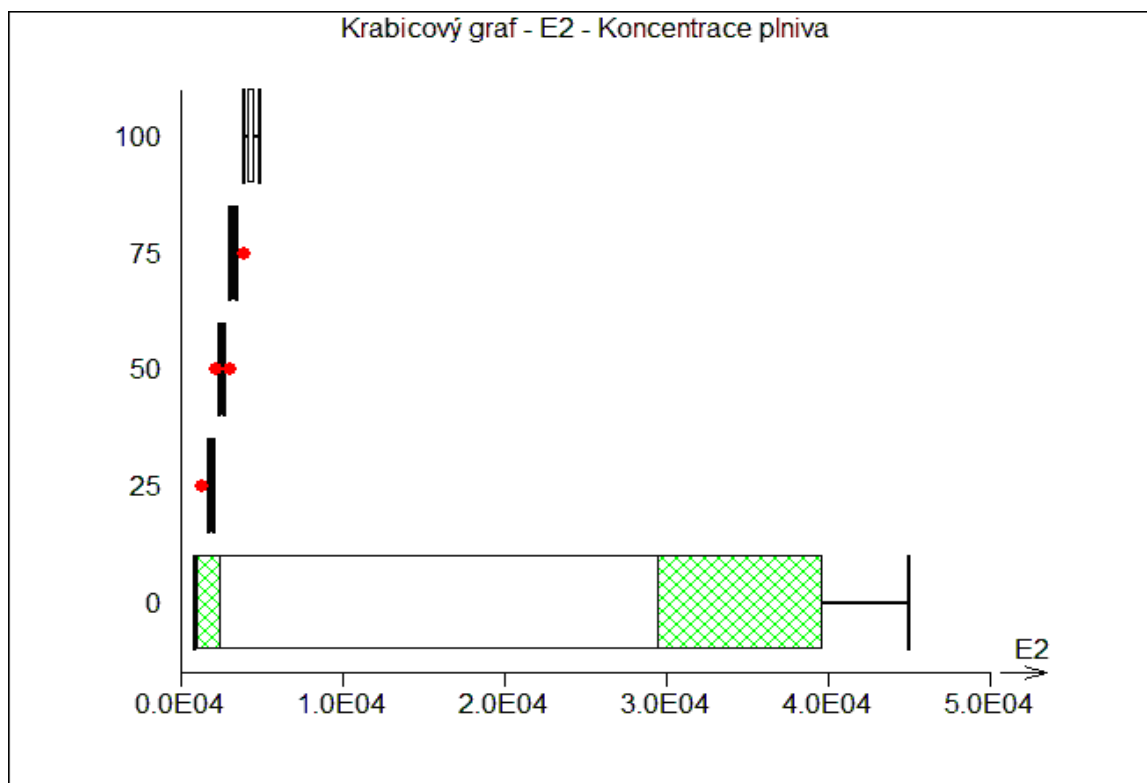
Graf č.11: Vplyv koncentrácie plniva na parameter E



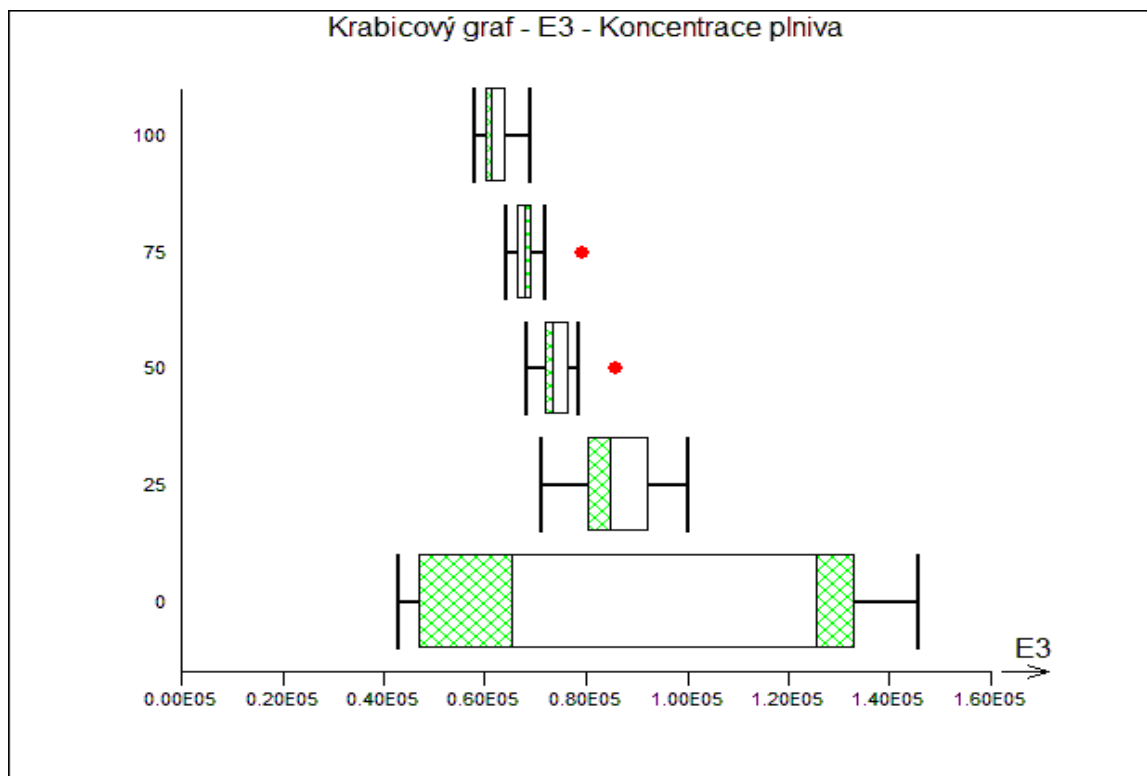
Graf č.12: Vplyv koncentrácie plniva na parameter E1



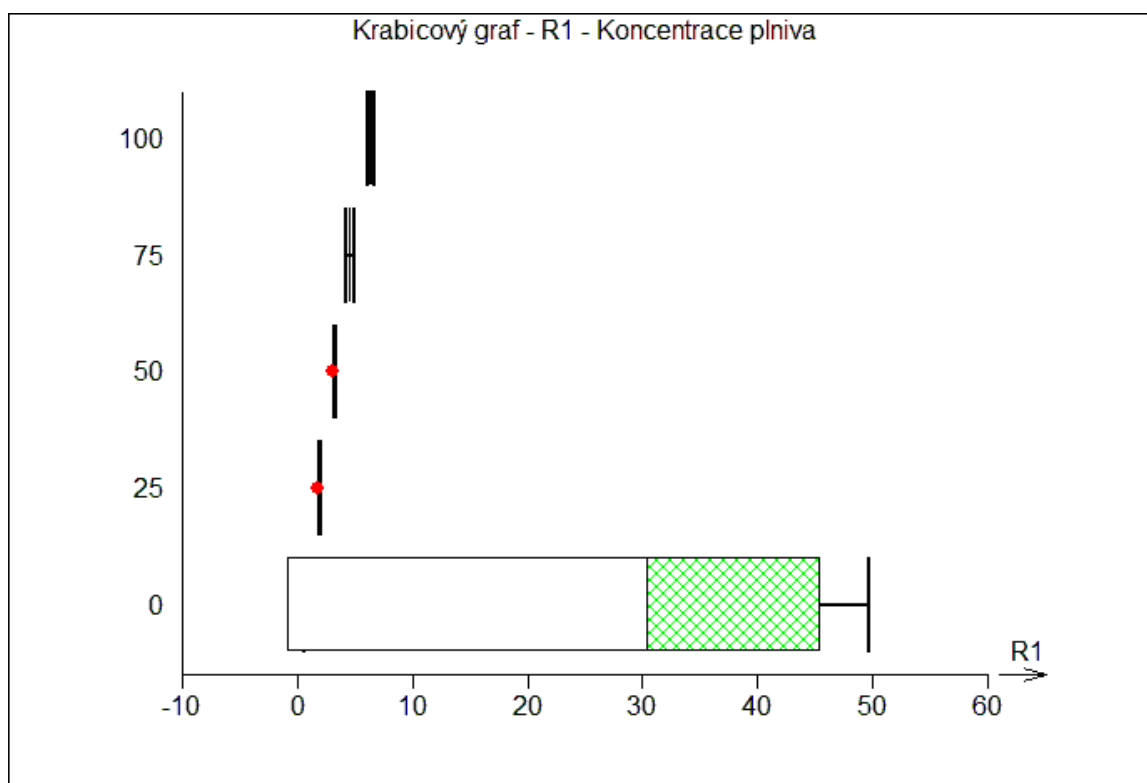
Graf č.13: Vplyv koncentrácie plniva na parameter E2



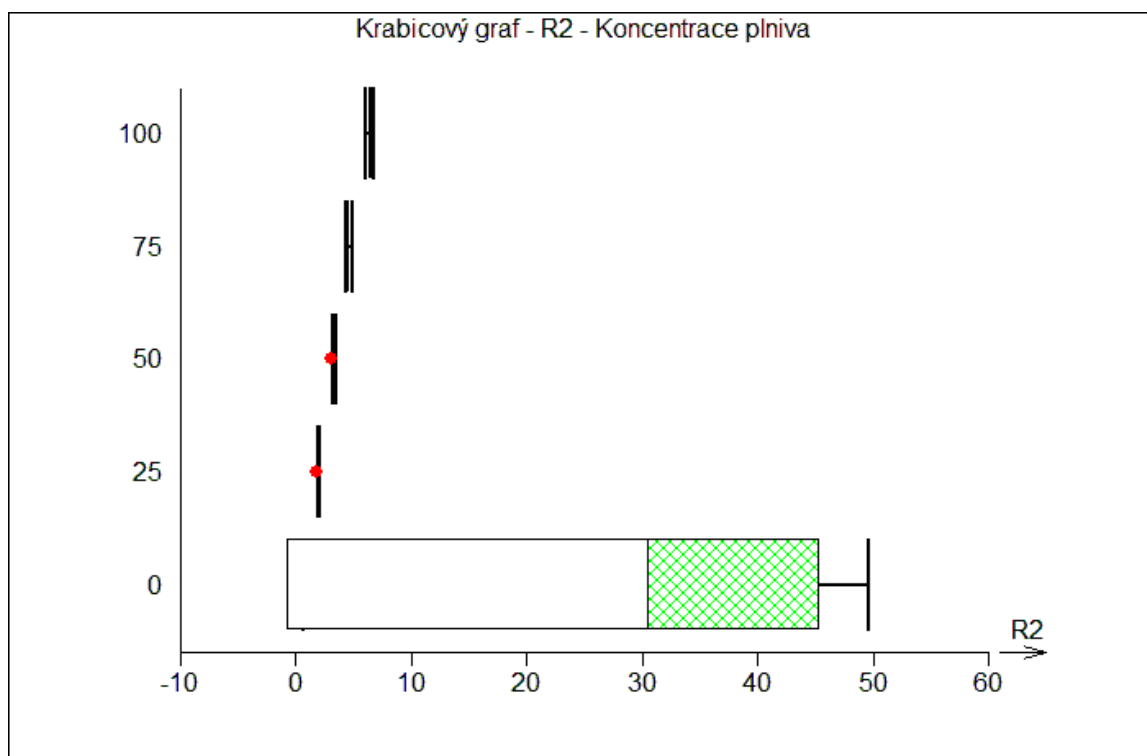
Graf č.14: Vplyv koncentrácie plniva na parameter E3



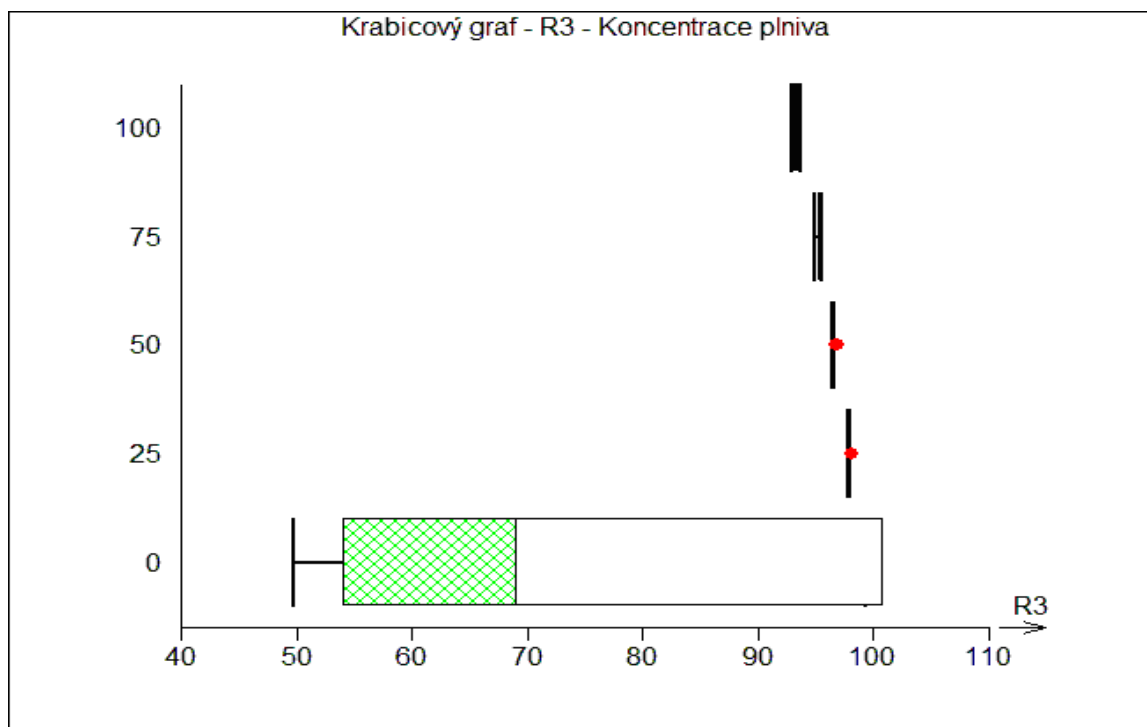
Graf č.15: Vplyv koncentrácie plniva na parameter R1



Graf č.16: Vplyv koncentrácie plniva na parameter R2



Graf č.17: Vplyv koncentrácie plniva na parameter R3



5 Diskusia

V tejto diplomovej práci boli študované tabletoviny, ktoré obsahovali mikrokryštalickú celulózu (MCC) s kyselinou askorbovou (AA), a to v pomere 100:0, 75:25, 50:50, 25:75, 0:100. U jednotlivých tabletovín sme sledovali sypnú hustotu, hustotu po strasení, index stlačiteľnosti, Hausnerov pomer a sypnosť. Mikrokryštalická celulóza obsahovala častice nepravidelného rozdrveného tvaru, preto nevykazovala štandardné vlastnosti. Kyselina askorbová bola použitá ako liečivá látka. Surovina obsahuje veľké kryštály vo veľkosti od 100 – 200 μm , ako aj častice veľkosti 30 μm . Pri hodnotení sypnej hustoty a hustoty po strasení sa hodnoty daných veličín s klesajúcim množstvom MCC znižovali. Podobne tomu bolo aj pri sledovaní sypnosti tabletoviny. Liečivá látka sama o sebe nejavila takmer žiadne tokové vlastnosti. Rovnako hodnoty Hausnerovho pomeru a indexu stlačiteľnosti nevykazovali vyhovujúce vlastnosti. MCC mala charakter toku zlý, kyselina askorbová veľmi zlý.

5.1 Hodnotenie chovania látok behom lisovacieho procesu

Samotná MCC vykazovala pri lisovaní štandardné chovanie, ktoré sa naopak u kyseliny askorbovej veľmi líšilo. Táto látka javila vo všetkých fázach lisovacieho procesu vysoko neštandardné chovanie, bol u nej zistený obrovský interval spoľahlivosti, ktorý už vyplýva z hodnotenia sypnosti danej látky. Znamená to, že po nasypaní liečivej látky do matrice bol u každej vzorky diametrálne odlišný objem. Daný jav sa tiež prejavil u zmesi 25% MCC : 75% AA.

5.2 Hodnotenie fázy predlisovania

Počiatočnou fázou lisovacieho procesu je predlisovanie tabletoviny, počas ktorého sa vzduch medzi časticami vytláča a povrchy častíc sa dostávajú bližšie ku sebe. Počas usporiadania častíc dochádza ku ich miernemu pohybu.

V rozsahu koncentrácií 100% - 50% MCC sa parameter a_1 nemení. Na dané zistenie majú pravdepodobne vplyv častice AA vo veľkosti 30 μm , ktoré zaplňujú priestory medzi časticami MCC. Preto nie je znateľný pokles daného parametru. Jeho pokles bol zaznamenaný až v rozsahu koncentrácií MCC 50% - 0%, mal naňho vplyv tvar častíc, kedy

častice v tvare kocky do seba lepšie zapadali než častice ihlicovité. S poklesom obsahu MCC sa znižovala energia lisovania. Príčinou sú povrchové vlastnosti testovaných látok. Z povrchu MCC vyčnievajú primárne zgranulované ihličky, pri pohybe týchto drsných častíc sa následne spotrebuje väčšie množstvo energie. Oproti tomu majú častice AA hladký povrch, klžu po sebe, a tým spotrebujú menšie množstvo energie. Rýchlosť objemovej redukcie a parameter pH1 vo fáze predlisovania kopírujú objemovú redukciu. So znižovaním objemovej redukcie sa znižuje rýchlosť a zároveň sa zvyšuje parameter pH1.

5.3 Hodnotenie fázy elastickej deformácie

Vo fáze elastickej deformácie dochádza ku zmenšeniu objemu častíc. Ak prestane na častice pôsobiť lisovací tlak, vracajú sa späť na svoj pôvodný objem.

So znižovaním množstva liečivej látky v tabletovine sa redukcia objemu znižovala. Taktiež sa súčasne zmenšovalo aj množstvo spotrebovanej energie. Jednoznačný vplyv úbytku MCC nebol preukázaný u parametrov $1/t_2$ a pH2. Získané výsledky o vplyve úbytku v množstve MCC na parameter a_2 je možné vysvetliť vytlačovaním intrapartikulárneho vzduchu z častíc MCC. S poklesom častíc MCC teda klesá parameter a_2 a zároveň sa znižuje aj spotrebovaná energia E_2 .

5.4 Hodnotenie fázy plastickej deformácie

Treťou fázou lisovacieho procesu je fáza plastickej deformácie. Tabletovina tu už neobsahuje interpartikulárne, ale ani intrapartikulárne priestory, častice sú elasticky stlačené. Pri ďalšom zvýšenom pôsobení lisovacej sily dochádza ku vzájomnej interakcii medzi časticami, ktoré sú elasticky stlačené. Výsledkom tohto procesu je plastická deformácia s následným vznikom väzieb medzi časticami. Dochádza ku tvorbe tablety.

S klesajúcim množstvom MCC sa zvyšoval parameter a_3 , zároveň sa zvyšoval parameter pH3 a znižovala sa rýchlosť objemovej redukcie $1/t_3$ a tiež sa znižovala energia. Zistenia je možné vysvetliť tým, že v časticiach MCC už nebol intrapartikulárny vzduch, reťazce boli blízko pri sebe a dochádzalo pôsobením menšej energie ku vzniku väzieb. Naproti tomu dochádzalo u liečivej látky v tejto fáze lisovania ku fragmentácii častíc, čo spôsobilo zvýšenie objemovej redukcie a rovnako spotrebovalo viac energie. Z bežného pohľadu na štruktúru kyseliny askorbovej by sa mohlo zdať, že táto liečivá látka

s obsahom hydroxylových – OH skupín bude mať dobré lisovacie vlastnosti. V našom prípade so znižovaním množstva MCC došlo ku poklesu pevnosti tabliet. Toto zistenie bolo objasnené v publikácii od Jagtap S., Amrita B. et al., podľa ktorej bolo možné pripraviť tablety priamym lisovaním obsahujúce minimálne 60% AA (25).

6 Záver

1. Hodnotenie tabletovín

S klesajúcim množstvom liečivej látky sa znižovala sypná hustota a hustota po strasení, rovnako aj sypnosť. Na základe hodnotenia parametru stlačiteľnosti a Hausnerovho pomeru je možné hodnotiť MCC ako materiál, ktorý má charakter toku zlý a kyselinu askorbovú, ktorá má charakter toku veľmi zlý.

2. Fáza predlisovania

Parameter a_1 v rozsahu 100% - 50% MCC sa nemení, v rozsahu 50% - 0% klesá. Podobné chovanie bolo zistené aj u parametrov $1/t_1$ a pH_1 . Energia E_1 v celom rozsahu od 100% - 0% klesá.

3. Fáza elastickej deformácie

So znižovaním množstva MCC v tabletovine sa znižuje parameter a_2 a súčasne sa znižuje energia E_2 . Pokles MCC jednoznačne neovplyvnil parametre $1/t_2$ a pH_2 .

4. Fáza plastickej deformácie

V poslednej fáze lisovacieho procesu sa s úbytkom MCC zvyšuje parameter a_3 , energie E_3 , pH_3 a znižuje sa rýchlosť redukcie objemu $1/t_3$. So zníženým množstvom MCC od 100% - 50% sa markantne znižujú mechanické vlastnosti tablety, pri obsahu MCC 25% - 0% mali tablety nevyhovujúce mechanické vlastnosti.

7 Literatúra

1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydanie, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1208 – 1209.
2. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6. vydanie. UK: Pharmaceutical Press, USA: American Pharmacists Association, 2009, 855 s, ISBN 978 0 85369 792 3 (UK., ISBN 978 1 58212 135 2 (USA), str.43 – 46.
3. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydanie, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1647 – 1650.
4. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Quinn, M. E.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6. vydanie. UK: Pharmaceutical Press, USA: American Pharmacists Association, 2009, 855 s, ISBN 978 0 85369 792 3 (UK), ISBN 978 1 58212 135 2 (USA), str.129 – 133.
5. Suzuki, T., Nakagami, H. Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1999, roč. 47, str. 225 – 230.
6. Chalabala, M. *Technologie léků*. 2. vydanie. Praha: Galén, 2001.
7. Heckel, R.W. Density-pressure relationship in powder compaction. *Trans Metallurgical Soc. Of AIME*. 1961, roč. 221, str. 671 - 675.
8. Denny, P.J. Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology*. 2002, roč. 127, č.2, str. 162 – 172. Prevzaté z Kawakita, K., Ludde, K.-H., 1970 – 1971.
- Kawakita, K., Ludde, K.-H. *Powder Technology*. 1970 – 1971, str. 61.
9. Sonnergaard, J.M. Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2000, roč. 11, č.4, str. 307 – 315.

10. Sonnergaard, J.M. Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001, roč. 14, č.2, str. 149 – 157.
11. Řehula, M., Rysl, T., Adámek, R., Klemnera, P. Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chemické Listy*. 2011, roč. 105, str. 634 – 639.
12. Rasenack, N., Müller, B. W. Crystal habit and tableting behaviour. *International journal of pharmaceutics*. 2002, roč. 244, č.1-2, str. 45 – 57.
13. Guo, M., Muller F. X., Augsburger L. L. Evaluation of the plug formation process of silicified microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002, roč. 233, č. 1-2, str. 99 – 109.
14. Lordi, N. G., Cocolas, H., Yamasaki, H. Analytical interpretation of powder compaction during the loading phase. *Powder technology*. 1997, roč. 90, č. 2, str. 173 – 178.
15. Patel, S., Kaushal, A. M., Bansal, A. K. Mechanistic investigation on pressure dependency of Heckel parameter. *International journal of Pharmaceutics*. 2010, roč. 389, č. 1-2, str. 66 – 73.
16. Frenning, G., Nordström, J., Alderborn, G. Effective Kawakita parameters for binary mixtures. *Powder Technology*. 2009, roč. 189, č.2, str. 270 – 275.
17. Ilkka, J., Paronen, P. Prediction of the compression behaviour of powder mixtures by the Heckel equation. *International Journal of Pharmaceutics*. 1993, roč. 94, č. 1-3, str. 181 – 187.
18. Maganti, L. , Çelik, M. Compaction studies on pellets: II. Coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*. 1994, roč. 103, č. 1, str. 55 - 67.
19. Kawashima, Y., Imai, M., Takeuchi, H., Yamamoto, H., Kamiya, K., Hino, T. Improved flowability and compactibility of spherically agglomerated crystals of ascorbic acid for direct tableting designed by spherical crystallization process. *Powder Technology*. 2003, roč. 130, č.1-3, str. 283 – 289.

20. Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P. Prediction of the compressibility of complex mixtures of pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012, roč. 436, č. 1-2, str. 862 – 868.
21. Govedarica, B., Ilíc, I., Šibanc, R., Dreu, R., Srčić, S. The use of single particle mechanical properties for predicting the compressibility of pharmaceutical materials. *Powder Technology*,. 2012, roč. 225, str. 43 – 51.
22. Mazel, V., Busignies, V., Duca, S., Leclerc, B., Tchoreloff, P. Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011, roč. 410, č. 1-2, str. 92 – 98.
23. Ondrejček, P. Stanovení lisovatelnosti celulos. *Diplomová práce*. 2009.
24. Řehula, M., Rysl, T. Characterization of microcrystalline celluloses by means of the parameters of a three – exponential compression equation. *Česká a slovenská farmacie*. 2008, roč.57, č.4, str. 165 – 169.
25. Jagtap, S., Dr. Amrita, B, Rina, M., Jain, D. Development of directly compressible ascorbic acid tablet using novel excipients. *Journal of Advanced Scientific Research*. 2012, roč.3, str. 15 – 24.